

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. L. Gortner)

Risikofaktoren für Hirnblutungen bei sehr unreifen Frühgeborenen

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016**

vorgelegt von: Judith Caroline Boeckh

geb. am: 26.07.1986 in Heidelberg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	3
1.1 Zusammenfassung	3
1.2 Summary	5
2 EINLEITUNG	7
2.1 Zielsetzung dieser Arbeit	11
3 MATERIAL UND METHODEN	12
3.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv	12
3.1.1 PROGRESS-Studie	12
3.1.2 Teilprojekt neonatale Sepsisforschung	13
3.2 Mütterliche Daten	15
3.2.1 Erkrankungen der Mutter	15
3.2.1.1 Amnioninfektionssyndrom und vorzeitiger Blasensprung	15
3.2.1.2 Präeklampsie und HELLP-Syndrom	18
3.2.2 Pharmakologische Therapie der Mutter	20
3.2.2.1 Lungenreifeinduktion	20
3.2.2.2 Tokolyse	21
3.2.3 Entbindungsmodus	22
3.3 Neonatale Daten	23
3.3.1 Neonatale Variablen	23
3.3.1.1 Mehrlingsgravidität	23
3.3.1.2 Gestationsalter	23
3.3.1.3 Geburtsgewicht	24
3.3.1.4 Geschlecht	24
3.3.1.5 Apgar-Score und Asphyxie	24
3.3.1.6 Clinical Risk Index for Babies (CRIB-Score)	26
3.3.1.7 Arterieller Nabelschnur-pH	26

3.3.2	Atemunterstützende Therapie	27
3.3.2.1	Beatmung und Intubation.....	28
3.3.2.2	Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).....	29
3.3.2.3	Sauerstoff-Bedarf	30
3.3.3	Pharmakologische Therapie.....	31
3.3.3.1	Stickstoffmonoxid (NO) -Therapie	31
3.3.3.2	Katecholamine.....	32
3.3.3.3	Postnatale Kortikosteroide (PNCS)	33
3.3.3.4	Theophyllin; Coffein (Methylxanthine/Xanthine)	35
3.3.4	Neonatale Erkrankungen.....	35
3.3.4.1	Atemnotsyndrom	35
3.3.4.2	Pneumothorax	38
3.3.4.3	Persistierender Ductus arteriosus [Botalli] (PDA)	39
3.3.4.4	Peri- und intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)	41
3.3.4.5	Posthämorrhagischer Hydrozephalus.....	44
3.3.4.6	Zerebrale Anfälle	45
3.3.4.7	Infektionen	46
3.3.4.7.1	Konnatale Pneumonie.....	46
3.3.4.7.2	Konnatale Sepsis	47
3.3.4.8	Retinopathia praematurorum	48
3.3.4.9	Nekrotisierende Enterokolitis	50
3.3.4.10	Bronchopulmonale Dysplasie.....	52
3.3.5	Mortalität	53
3.3.6	Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes/NICU-Aufenthaltes.....	53
3.4	Statistik.....	53
4	ERGEBNISSE	55
4.1	Mütterliche Daten	55
4.1.1	Erkrankungen der Mütter.....	55
4.1.1.1	Mütterliche Infektion (AIS und VBS)	55
4.1.1.2	Präeklampsie/HELLP	56
4.1.2	Pharmakologische Therapie der Mutter	56
4.1.2.1	Lungenreifeinduktion	56
4.1.2.2	Tokolyse	58
4.1.3	Entbindungsmodus	58
4.2	Neonatale Daten	60
4.2.1	Neonatale Variablen.....	60
4.2.1.1	IVH	60
4.2.1.2	Mehrlingsgravidität	60
4.2.1.3	Gestationsalter	61
4.2.1.4	Geschlecht.....	65
4.2.1.5	Geburtsgewicht.....	68

4.2.1.6	Apgar-Wert, arterieller Nabelschnur pH-Wert und CRIB-Score	72
4.2.2	Maschinelle Beatmung (CPAP und Intubation)	75
4.2.3	Pharmakologische Therapie.....	77
4.2.3.1	NO-Therapie	77
4.2.3.2	Katecholamine.....	78
4.2.4	Neonatale Erkrankungen.....	79
4.2.4.1	ANS / RDS.....	79
4.2.4.2	Pneumothorax	80
4.2.4.3	PDA	81
4.2.4.4	Konnatale Infektion (konnatale Sepsis und konnatale Pneumonie). ..	82
4.2.4.5	BPD, ROP und NEC	84
4.2.5	Mortalität	85
4.2.6	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	87
4.3	Multivariate logistische Regressionsanalyse	88
5	DISKUSSION	89
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	100
7	ANHANG ABBILDUNGEN.....	115
8	DANK	117

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ANS	Atemnotsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAS	Bradykardie-Apnoe-Syndrom
BE	baseexcess
BGA	Blutgasanalyse
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	body mass index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	beats per minute
CAP	community acquired pneumonia
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
cCT	cranielle Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CPAP	continuous positive airway pressure
CS	cesarean section
CTG	cardiotocography
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
EOS	early onset sepsis
ELBW	extremely low birth weight
FiO ₂	fraction of inspired oxygen
GG	Geburtsgewicht
HAP	hospital acquired pneumonia
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets
IgA	Immunglobulin A
INO	inhalatives Stickstoffmonoxid
IUGR	intrauterine growth retardation
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LBW	low birth weight
NEC	nekrotisierende Enterocolitis

NICU	neonatal intensive care unit
NNR	Nebennierenrinde
NO	Stickstoffmonoxid
p.c.	post conceptionem
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PEEP	positive endexpiratory pressure
PIE	pulmonales interstitielles Emphysem
p.m.	post menstruationem
PMA	postmenstrual age
PNCS	postnatal corticosteroids
PPHN	persistent pulmonary hypertension of the newborn
pPROM	preterm premature rupture of membranes
PROGRESS	Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis
PROM	premature rupture of membranes
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathia praematurorum
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
VBS	vorzeitiger Blasensprung
VLBWI	very low birth weight infant
WHO	World Health Organization

1 ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY

1.1 Zusammenfassung

Risikofaktoren für Hirnblutungen bei sehr unreifen Frühgeborenen

Das Auftreten intraventrikulärer Hirnblutungen bei extrem unreifen Frühgeborenen ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit, da sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist. Aufgrund eines verbesserten perinatalen Managements in spezialisierten Zentren, eines höheren technischen Standards, sowie pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten, konnte die Inzidenz von Hirnblutungen bei Frühgeborenen in den vergangenen Jahrzehnten zwar gesenkt werden, sie liegt jedoch immer noch bei konstant 15-25%.

Von großer Bedeutung ist hierbei der in der Literatur vielfach beschriebene und auch in der vorliegenden Arbeit ermittelte Faktor der inversen Korrelation eines niedrigen Geburtsgewichts und Gestationsalters mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer intraventrikulären Hirnblutung.

Die anatomische Unreife des Gehirns sowie die mangelhafte Fähigkeit der Autoregulation der zerebralen Durchblutung macht dieses anfällig für äußere Einflüsse, die zu intrazerebralen Druckschwankungen führen und hierdurch eine intraventrikuläre Blutung auslösen können.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, weitere prädisponierende Faktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen anhand einer retrospektiven Datenanalyse eines im Vergleich zu anderen Studien großen Patientenkollektivs zu identifizieren und die Ergebnisse mit bereits in der Literatur diskutierten Risikofaktoren zu vergleichen.

Hierfür wurden peri- und neonatale Daten von 765 Kindern, welche vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2012 in den Klinika Homburg, Gießen, Mainz, Darmstadt und Großhadern geboren wurden, und die Daten ihrer Mütter erfasst und zum einen deskriptiv, zum anderen mithilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ausgewertet.

Analog zu den Angaben neuerer Studien zeigte sich im vorliegenden Kollektiv eine Inzidenz der Hirnblutung von 23,14%.

Mit der erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit einer Blutung waren in Übereinstimmung mit der Literatur in der univariaten Analyse neben dem niedrigen Gestationsalter und dem Geburtsgewicht signifikant assoziiert ein niedriger Apgar-

Wert nach 1 und 5 Minuten, sowie ein hoher CRIB-Score, die maschinelle Beatmung, Anwendung von Katecholaminen, das Auftreten eines Atemnotsyndroms, eines Pneumothoraxes, eines persistierenden Ductus arteriosus, sowie einer early onset Sepsis. In der multivariaten Regressionsanalyse blieben das niedrige Gestationsalter, das Auftreten eines Pneumothoraxes, die maschinelle Beatmung und die Anwendung von Katecholaminen signifikant.

In der Literatur werden sowohl die inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie, als auch die Anwendung von Tokolyse mit einer sehr uneinheitlichen Datenlage beschrieben. Beide waren jedoch in unserem Kollektiv mit einem signifikanten Blutungs-Risiko behaftet, die Stickstoffmonoxid-Therapie in der univariaten Analyse und die Tokolyse in der multivariaten Analyse.

Ein reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Hirnblutung zeigte sich bei der Applikation pränataler Steroide an die Mutter zur Lungenreifeinduktion, sowie die elektive Sektio am wehenfreien Uterus, von der primär sehr unreife Frühgeborene profitierten. Die pränatale Steroidgabe blieb auch in der multivariaten Regressionsanalyse signifikant.

Entgegen den Erwartungen zu der in der Literatur beschriebenen Bedeutung der perinatalen Infektion, des HELLP-Syndroms, sowie des männlichen Geschlechtes der Frühgeborenen konnte in unserer Studie kein gehäuftes Auftreten von Hirnblutungen beobachtet werden.

Nach Auswertung der Daten lässt sich im Konsens mit der Literatur auch in unserer Studie zusammenfassend feststellen, dass das Auftreten von intraventrikulären Hirnblutungen bei Frühgeborenen ein multifaktorielles Geschehen ist, welches sowohl von verschiedenen mütterlichen, als auch kindlichen Variablen beeinflusst wird.

1.2 Summary

Risk factors for intraventricular haemorrhage in very preterm infants

Intraventricular haemorrhage in very preterm infants is one of the most serious complications of preterm birth because it results in a high rate of morbidity and mortality. The incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants has been reduced in the past decades due to a better perinatal management in specialised units, a higher technical standard and pharmacological treatment options, but still persists with 15-25%.

An important fact, described by a lot of authors, is the inverse correlation between low birthweight and gestational age with the probability of having an intraventricular haemorrhage.

The immaturity of the brain and the lack of autoregulation of the cerebral blood flow result in vulnerability for external factors, which can cause intracerebral pressure fluctuations, finally triggering an intraventricular haemorrhage.

The aim of this study was to identify other predisposing risk factors for intraventricular haemorrhage in the preterm infant on the basis of a retrospective data analysis of a huge cohort and finally to compare the results with those described by other authors.

Peri- and neonatal data of 765 preterm infants born less than 32 weeks of gestation and their mothers has been collected from 01.01.1998 to 31.12.2012 in the clinical centers of Homburg, Gießen, Mainz and Großhadern. On the one hand we analyzed them on a descriptive way and on the other hand with a multiple logistic regression.

The incidence of bleedings in our study was 23,14%, equivalent to data from recent publications.

In accordance to other authors we showed in the univariate analysis that a higher probability of developing an intraventricular haemorrhage was apart from gestational age and birth weight associated with a lower 1- and 5-minute Apgar-Score, a higher CRIB-Score, mechanical ventilation, use of catecholamines, occurrence of a respiratory distress syndrome, pneumothorax, a persisting ductus arteriosus and an early onset sepsis. The multivariate analysis presented low gestational age, occurrence of a pneumothorax, mechanical ventilation and the use of catecholamines to be significant.

The risk of using inhaled nitric oxygen and the application of tocolysis relating to the development of an intraventricular haemorrhage is described very heterogeneous by

other authors. We showed a significant higher bleeding-rate after inhaled nitric oxygen-therapy in univariate analysis and for the use of tocolysis in multivariate analysis.

The risk of developing an intraventricular haemorrhage was reduced after antenatal administration of corticosteroids to the mother for induced lung maturation as well as for early low birth weight infants after cesarean section before onset of labour in our cohort. Administration of antenatal corticosteroids was significant in multivariate analysis as well.

On the contrary to other authors we couldn't show a higher rate of intravnetricular haemorrhage in case of a perinatal infection, occurrence of HELLP-Syndrome or male gender in our study.

In summary, after statistical evaluation of the data, we determine like other authors, that the cause of brain bleedings in preterm infants is multifactorial and is influenced by different maternal and neonatal variables.

2 EINLEITUNG

Eine Frühgeburt ist nach WHO-Definition eine Lebendgeburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW). Kinder, die vor dem Ende der 28. SSW geboren werden, bilden als sehr unreife Frühgeborene eine eigene Untergruppe (Simmons et al 2010; WHO 2015).

Die Grenze der Überlebensfähigkeit nach der Geburt wird weltweit von verschiedenen Fachgesellschaften bei 22-24 vollendeten SSW angesiedelt. Ein primär kurativer oder palliativer Behandlungsansatz ist eine individuelle Entscheidung, die nach ausführlicher Aufklärung des Behandlungsteams bezüglich der Prognose und möglicher Konsequenzen letztlich durch die Eltern getroffen werden muss (AWMF 2014; Landmann et al 2008; Stoll et al 2010).

Frühgeburten erfolgen entweder durch ärztliche Intervention aufgrund medizinischer Indikationen oder spontan durch vorzeitige Wehen oder vorzeitigen Blasensprung (Simmons et al 2010).

Ursachen für Frühgeburtslichkeit sind häufig Infektionen (Harnwegsinfekte, Chorioamnionitis), Plazentastörungen (Präeklampsie, Placenta praevia), fetale Pathologien, Uteruspathologien, zervikale Dysfunktion, psychosoziale Faktoren, Unter-/Fehlernährung und Mehrlingsschwangerschaften (Gantert et al 2010; McKechnie et al 2010).

Jährlich kommen ca. 15 Millionen Kinder zu früh auf die Welt, d.h. im Durchschnitt wird eines von 10 Kindern zu früh geboren (WHO 2015). Dies entspricht einem Anteil der Frühgeburten von 5-18% aller Geburten weltweit und 7-13% europaweit. In Deutschland betrug die Anzahl im Jahre 2012 bei ca. 690.000 Lebendgeburten ungefähr 9% (AQUA 2014; Blencowe et al 2012; Gantert et al 2010; Kramer et al 2007; Vogtmann et al 2012; WHO 2012; Zeitlin et al 2008).

Über 80% der Frühgeburten finden zwischen der 32. und der 37. SSW statt. Der Anteil von Geburten vor der 30.-32. SSW bzw. <1500g Geburtsgewicht (GG) beträgt hierbei 1% der Gesamtgeburtenrate (Gortner 2008; Mohamed et al 2010; Papiernik et al 2010; Simmons et al 2010; Vogtmann et al 2012; WHO 2012).

Frühgeburtslichkeit ist ein Hauptgrund für Morbidität und Mortalität im Kindesalter und mit 35% weltweit die häufigste Todesursache im ersten Lebensmonat. Sie ist nach

der Pneumonie die zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren (Blencowe et al 2012; Liu et al 2012; Simmons et al 2010; Spiegler et al 2013; WHO 2012; Zeitlin et al 2008).

Jährlich sterben 1 Million Kinder aufgrund von Komplikationen der Frühgeburtlichkeit. Die Hälfte aller Kinder, die in der 24. SSW in einkommensstarken Ländern zur Welt kommen, überlebt, wohingegen die Hälfte aller Kinder, die in der 32. SSW in Entwicklungsländern zur Welt kommen, stirbt. In Deutschland liegt die Mortalitätsrate von Frühgeborenen bei 1,2% (WHO 2012; AWMF 2014).

In einer großen, europaweiten Studie von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24-32 vollendeten SSW (MOSAIC-Studie) lag die Gesamtmortalitätsrate bei 14,2% (Rate in Deutschland 7,9%). In einer weiteren Differenzierung anhand des Gestationsalters lag die Mortalitätsrate >28 vollendeten SSW bei 5,2% und <28 vollendeten SSW bei 36,3% (Rate in Deutschland 18,3%) (Zeitlin et al 2008).

Die perinatale Mortalität von Frühgeborenen ist oft Folge von Infektionen und von zerebralen oder kardiovaskulären Komplikationen, die wiederum häufig aus unreifebedingten pulmonalen Komplikationen resultieren (Lindner et al 2008).

Viele der überlebenden Kinder haben lebenslang mit den Folgen der Frühgeburtlichkeit und deren assoziierten Erkrankungen zu kämpfen. Hierzu gehören primär motorische und kognitive Einschränkungen, aber auch Seh- und Hörstörungen, sowie Lernbehinderungen (Blencowe et al 2012; Gortner 2008; Morken 2012; Moore et al 2012; Mukerji et al 2015; Simmons et al 2012; Zeitlin 2008).

Zu den Hauptursachen der Folgeerkrankungen zählen unter anderem durch Unreife bedingte Hirnschäden mit neurologischen Folgen unterschiedlichen Ausmaßes, intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH), Lungenerkrankungen wie die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die Retinopathia praematorum (ROP) und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC).

Die Prognose der Kinder ist direkt assoziiert mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht. Somit sinkt die Inzidenz verschiedener Morbiditäten und die Mortalität mit steigendem Gestationsalter. (Holzgreve et al 2007; Kuperman et al 2013; Landmann et al 2008; Patel et al 2015; Spiegler et al 2013).

Durch die zunehmend verbesserten medizinischen Versorgungsmöglichkeiten in den Industrienationen ist die Zahl überlebender Frühgeborener in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Hierzu gehören die Einrichtung von spezialisierten Zentren mit Neonatal Intensive Care Units (NICU's), verbesserte Beatmungstechniken und verbessertes Monitoring, sowie die Einführung verschiedener pharmakologischer Behandlungsmethoden (Bassan et al 2006; Kollee et al 2009; Lindner et al 2008; Stoll et al 2015; Zeitlin et al 2008).

Ein in der Literatur vielfach als Benefit bezüglich Mortalität und Morbidität beschriebener wesentlicher Faktor ist, neben dem Einsatz von Surfactant, die antenatale Steroidgabe an die Mutter zur fetalen Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt. Sie hat einen großen Effekt auf die Verbesserung des Outcomes bei Geburten vor Vollendung der 32. SSW. Seit dem regelmäßigen Einsatz der antenatalen Steroidgabe in den 1990er Jahren zeigten sich weniger häufig schwere und chronische Lungenerkrankungen und deren assoziierte Komplikationen, sowie eine geringere Rate an Hirnblutungen (Fanaroff et al 2003; Kollee et al 2009; Landmann et al 2008; Patel et al 2015).

Schon früh haben zahlreiche Studien noch aus der Zeit vor Einführung einer standardisierten antenatalen Steroidgabe an die Mutter und der Surfactantapplikation gezeigt, dass die Geburt in einem spezialisierten Perinatalzentrum das Outcome verbessert und mit einer geringeren Morbidität und Mortalität, sowie einer geringeren Inzidenz für die Entwicklung einer IVH behaftet ist, als eine Geburt in einem peripheren Krankenhaus mit nachträglichem Transport in ein solches Zentrum. Der postnatale Transport stellt einen Risikofaktor an sich dar. Auch aktuelle Studien bestätigen die Wichtigkeit einer Geburt von Hochrisikokindern in spezialisierten Neonatalzentren, da diese mit einer erhöhten Überlebensrate und einer geringeren Morbidität verbunden ist. Dies ist auf verschiedene Faktoren wie nicht ausreichend qualifiziertes Personal mit mangelnder Erfahrung, ungenügende Ausrüstung und verspätetem Beginn einer adäquaten Therapie in nicht spezialisierten Zentren zurückzuführen (Arad et al 2008; Clark et al 1981; Hummler et al 2006; Kollee et al 2009; Rushing et al 2004; Van Reempts et al 2007; Volpe 1989; Zeitlin et al 2008).

Die erhöhte Überlebensrate sehr unreifer Frühgeborener führt jedoch auch zur Konfrontation mit Folgeerkrankungen, die mit der Frühgeburtlichkeit generell

assoziiert sind und den weiteren Verlauf der körperlichen und geistigen Entwicklung erheblich beeinflussen.

Hierbei stellt die Hirnblutung, insbesondere die höhergradige Blutung, eine der schwersten Komplikationen der extremen Frühgeburt dar und ist mit einer hohen Morbidität sowie Mortalität assoziiert (Auerbach et al 2013; Linder et al 2003; Mohamed et al 2010; Wells et al 1995).

Das Risiko, eine Hirnblutung zu erleiden, steigt mit zunehmender Unreife, insbesondere bei Kindern mit einem Geburtsgewicht (GG) <1500g (VLBWI) und einem Gestationsalter von <32 vollendeten SSW. Eine signifikante Erhöhung des Risikos besonders für höhergradige Hirnblutungen findet sich bei einem GG <1000g. Das Hirnblutungsrisiko ist somit ebenfalls umgekehrt proportional zum Gestationsalter und zum Geburtsgewicht (Christensen 2012; Kuperman et al 2013; Linder et al 2003; Martin 2011; McKechnie et al 2010; Volpe 1989; Wells et al 1995).

Frühgeborene hatten bis zur Einführung von Surfactant und pränatalen Steroidgaben bis in die 1980er Jahre ein ca. 50%iges Risiko, eine Hirnblutung zu erleiden. Seither ist die Inzidenz stetig gesunken, und die Häufigkeit liegt mittlerweile konstant bei 15-25%. Die Rate an schweren Hirnblutungen wird in der Literatur mit 2,6-15% beschrieben (McKechnie et al 2010; Mirza et al 2013; Mohamed et al 2010; Perlman 2009; Vogtmann et al 2012; Wells et al 1995; Zeitlin et al 2008).

Verschiedene Autoren beschreiben bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem GG <700g eine Häufigkeit der IVH von 45-60%, davon sind 14-24% den höhergradigen Hirnblutungen zuzuordnen (McKechnie et al 2010; Mukerji et al 2015; Perlman 2009; Wells et al 1995).

Das hohe Risiko für eine Hirnblutung bei Frühgeborenen ist der Unreife des sich noch in der Entwicklung befindlichen Gehirns der Kinder geschuldet. Die Unreife der zerebralen Strukturen machen diese sehr anfällig für Läsionen, die letztlich eine Hirnblutung auslösen können. Im Vordergrund stehen hierbei Faktoren, die eine hämodynamische Instabilität herbeiführen und damit die Durchblutung des unreifen Gehirns beeinflussen, da dieses noch nicht über ausreichend stabile Autoregulationsmechanismen verfügt, um die fragilen Gefäße der Germinalmatrix vor Druckschwankungen zu schützen (Bassan et al 2006; Kenet et al 2011; Mohamed et al 2010; Vohr et al 1996).

Vielfach untersuchte Risikofaktoren sind ein wechselnder zerebraler Blutfluss (CBF), der durch künstliche Beatmung hervorgerufen wird, ein hämodynamisch relevanter persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), sowie hämodynamische Instabilität und Beeinträchtigung der Gerinnung im Rahmen einer Sepsis (Auerbach et al 2013; Bassan et al 2006; Funato et al 1992; Mohamed et al 2010; Paul et al 2000; Volpe 1989; Wells et al 1995).

Des Weiteren finden sich in der Literatur diskutierte Faktoren, die sich protektiv auf die Entwicklung einer IVH auswirken könnten. Hierzu gehört neben der pränatalen Steroidgabe an die Mutter und der Surfactantapplikation das Auftreten einer Präeklampsie. Diesem Ereignis wird die Auslösung adaptiver Mechanismen beim Fetus zugeschrieben, die die postpartale Anpassung erleichtern und damit das Risiko einer Hirnblutung vermindern (Ancel et al 2005; Paul et al 2000 ; Perlman et al 1997).

2.1 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von Zusammenhängen zwischen peri- und neonatalen Faktoren und dem Auftreten von intraventrikulären Hirnblutungen bei sehr unreifen Frühgeborenen. Der umfassende Datenpool von 765 Datensätzen aus der Hochrisikogruppe für Hirnblutungen (Gestationsalter <32 Schwangerschaftswochen) ermöglicht eine fundierte retrospektive Analyse von prädisponierenden Faktoren, die die Entstehung einer Hirnblutung beeinflussen anhand sämtlicher mütterlicher und kindlicher Daten, sowie die Abbildung dieser in aussagekräftigen Zahlen.

Darüber hinaus bietet die Größe der Datenbank eine gute Grundlage, um unsere Ergebnisse mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Daten zu vergleichen - auch unter dem Aspekt, dass diese häufig auf deutlich geringeren Fallzahlen basieren und die Durchführung der Studien oftmals bereits viele Jahre zurück liegt.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv

3.1.1 PROGRESS-Studie

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des **Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis** (PROGRESS). Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) bündelt dieses Projekt mehrerer Zentren die Aktivitäten der Netzwerke *Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie* (CAPNETZ), *Kompetenznetzwerk Sepsis* (SepNet) und *Nationales Genomforschungsnetz „Infektion und Entzündung“* (NGFN).

PROGRESS ermittelt Faktoren, die für das Voranschreiten von unkomplizierter ambulant erworbener Pneumonie (uncomplicated community acquired pneumonia - uCAP) zu schwerer CAP (sCAP) bis hin zum septischen Schock (ssCAP) ursächlich sind und ebenso für den Übergang nosokomial erworbener Pneumonie (hospital acquired pneumonia - HAP) und Ventilator-assoziiierter Pneumonie zu schwerer lokaler oder systemischer Infektion.

Das Projekt hat zum Ziel, Transkriptom- und Proteom-basierte Signaturen, sowie Biomarker und genetische Polymorphismen zu identifizieren und bestehende Behandlungsmethoden zu optimieren oder zu modifizieren, um das kurzfristige, sowie das langfristige Outcome zu verbessern (PROGRESS 2015).

3.1.2 Teilprojekt neonatale Sepsisforschung

Ein Teilprojekt von PROGRESS beschäftigt sich mit neonataler early onset sepsis (EOS) bzw. der Pneumonie (EOP) bei Frühgeborenen als Folge von Chorioamnionitis. Es erforscht den Übergang des neonatalen Atemnotsyndroms (ANS) zu EOS anhand der Erstellung eines Transkriptions-Profiles des gesamten Genoms mit Hilfe von RNA und DNA aus Nabelschnurblut und aus Blutproben peripherer Venen von Frühgeborenen 24 und 72 Stunden nach der Geburt. Das primäre Ziel ist die Identifizierung früher diagnostischer Marker für eine Sepsis. Hierfür werden einerseits beatmete Kinder von Müttern mit Chorioamnionitis untersucht, die eine EOS bzw. EOP entwickelten, andererseits Kinder, bei denen sich im weiteren Verlauf nur ein ANS ohne infektiöse Komplikationen zeigte.

Der anschließende Vergleich der unterschiedlichen Krankheitsverläufe anhand der Transkriptionsprofile soll tiefere Einblicke in die Pathophysiologie der Sepsis und der Pneumonie gewähren.

Sekundär soll mittels der Identifizierung der genetischen Signaturen die Entwicklung diagnostischer Werkzeuge für eine frühzeitige Diagnosestellung und für eine verbesserte Risikovorhersage bezüglich der Mortalität, zerebraler und pulmonaler Komplikationen der Frühgeborenen, sowie eine Therapieoptimierung ermöglicht werden.

Das Zusammenführen der Ergebnisse der neonatalen und der adulten Teilprojekte dient der Gegenüberstellung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Immunabwehr und es soll individuelle und allgemeine Regulationswege der neonatalen EOS und der adulten HAP mit schwerer Sepsis identifizieren.

Dies ermöglicht die eingehende Untersuchung der pulmonalen angeborenen Immunität und genetisch determinierter Faktoren über die gesamte Lebensspanne von jung bis alt und deren Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von pulmonalen Infekten und den Übergang zur Sepsis anhand des Vergleichs der Expressionsprofile.

Die Datenerfassung der multizentrischen Querschnitts-Kohorten-Studie unter Beteiligung der Klinika Gießen, Homburg, Mainz, Darmstadt und Großhadern erfolgt seit 1998 (Datenerfassung für die vorliegende Arbeit 2012 beendet) anhand eines festgelegten Datenerfassungsbogens, in dem sämtliche Daten der Kinder von Geburt

an bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder des Todes, sowie perinatale mütterliche Parameter retrospektiv anhand der jeweiligen Krankenakten dokumentiert werden.

Hierzu gehört die Erfassung sämtlicher Angaben zum Schwangerschaftsverlauf, der Entbindung und der perinatalen maternalen Infektparameter, sowie zahlreicher peri- und neonatologischer Charakteristika der Kinder, CRIB-Score, laborchemische Parameter der ersten 72 Lebensstunden, der klinische Verlauf, klinische Diagnosen (z.B. ROP, IVH, PDA, NEC), Beatmungsparameter, sowie pharmakologische Therapien.

Einschlusskriterien sind: Einverständnis der Eltern, ein Gestationsalter <32 vollendeten SSW, vorhandene Blutproben aus Nabelschnur und peripherer Vene.

Ausschlusskriterien sind: fehlendes Einverständnis der Eltern, ein Gestationsalter >32 vollendeten SSW, keine Blutproben vorhanden.

Für die vorliegende Arbeit wurden alle im Rahmen des PROGRESS-Teilprojektes gesammelten Datensätze vom 01.01.1998 bis einschließlich 31.12.2012 analysiert und ausgewertet. Nach Ausschluss unvollständiger oder fehlerhafter Datensätze sowie Einbeziehung der Ein- und Ausschlusskriterien standen 765 Datensätze zur Verfügung.

3.2 Mütterliche Daten

3.2.1 Erkrankungen der Mutter

3.2.1.1 *Amnioninfektionssyndrom und vorzeitiger Blasensprung*

Das Amnioninfektionssyndrom (AIS) ist eine Infektion der Eihäute, des Fruchtwassers und der Plazenta meist aufgrund aufsteigender Keime der Vagina, selten infolge einer hämatogenen Keimeinschwemmung. Besonders häufig treten *Ureaplasma urealyticum*, β -hämolyisierende Streptokokken, *E.coli*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa*, Mykoplasmen, Chlamydien und Gonokokken als Verursacher auf (Briese 1999).

Die Bezeichnung „Chorioamnionitis“ wird synonym verwendet und stellt das histopathologische Korrelat des AIS in Form von polymorphkernigen Infiltraten in Plazenta und Eihäuten dar. (Kramer et al 2007).

Das AIS findet sich in 50-60% der Fälle bei Geburten vor Vollendung der 28. SSW und ist somit eine der häufigsten Ursachen der Frühgeburt. Es kann sowohl Folge als auch Ursache eines vorzeitigen Blasensprungs (VBS) sein (Briese 1999; Kramer et al 2007; Liu et al 2014; Reiman et al 2008; Trembath et al 2012; Wharton et al 2004).

Als VBS bezeichnet man eine Ruptur der Eihäute vor Einsetzen der Wehentätigkeit. Vor Ende der 37. SSW handelt es sich um einen frühen vorzeitigen Blasensprung (preterm premature rupture of membranes – pPROM) (Cousens et al 2010). Frühgeburten sind in 30-40% der Fälle die Folge eines VBS (Cousens et al 2010; Finas et al 2007; Yudin et al 2009). Neben Zervixinsuffizienz, Mehrlingsschwangerschaft und vorzeitigem Wehen ist die Hauptursache eine aufsteigende vaginale Infektion mit einer vermehrten Freisetzung von Prostaglandinen, welche eine Aufweichung der Eihäute, sowie eine Wehentätigkeit mit Muttermundöffnung zur Folge haben kann. Die Freisetzung proteolytischer Enzyme der besiedelnden Mikroorganismen führt zu einer zusätzlichen Arrosion der Eihäute (Briese 1999; Finas et al 2007; Wharton et al 2004; Yudin et al 2009).

Die bakteriellen Endotoxine können zu placentaren Versorgungsstörungen führen und therapieresistente Wehen hervorrufen. Je nach Erregermenge und -art kann es im Extremfall zum Vollbild einer Sepsis mitsamt Komplikationen wie z.B. der Verbrauchskoagulopathie kommen (Briese 1999).

Beim Kind kann es als Folge der Infektion postpartal zu Anpassungsstörungen mit respiratorischen Problemen sowie zu einer Sepsis kommen (Stoll et al 2003).

Mehrere Studien haben jedoch auch gezeigt, dass das Vorliegen eines AIS bei sehr unreifen Frühgeborenen aufgrund der intrauterinen Stresssituation fetale Adaptationsmechanismen aktivieren kann. Diese führen über eine Induktion der Surfactantsynthese zur vorzeitigen Ausreifung der Lunge und somit zu einer verminderten Häufigkeit des Auftretens eines ANS, was wiederum mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist. Jedoch ist die pulmonale Organentwicklung an sich aufgrund der inflammationsbedingten, chronischen Schädigung beeinträchtigt, wodurch das Risiko für pulmonale Morbidität und damit für die Entstehung einer BPD deutlich ansteigt (AWMF 2006; Cousens et al 2010; Garnier et al 2004; Sweet et al 2013; Yudin et al 2009).

Darüber hinaus ist bei gleichzeitigem Vorliegen einer Chorioamnionitis und einer fetalen Hypoxie aufgrund der Unreife des Gehirns die zerebrale Morbidität erhöht. Hierbei haben die infektbedingt erhöhten Konzentrationen von Zytokinen und Endotoxinen besonders bei FG, die vor Vollendung der 32. SSW geboren werden, zum einen eine direkte neurotoxische und endothelschädigende Wirkung, was die Entstehung einer IVH begünstigt. Zum anderen resultiert dies in einer Myelinisierungsstörung, besonders periventrikulär und subkortikal, welche im weiteren Verlauf zur Entwicklung einer PVL führen kann (Briese 1999; Garnier et al 2004; Kramer et al 2007; Reiman et al 2008; Robel-Tillig et al 1999; Vergani et al 2000).

Des Weiteren zeigen verschiedene Studien, dass eine infektbedingte Instabilität des kardiovaskulären Systems, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines hämodynamisch relevanten persistierenden Ductus arteriosus (PDA), aufgrund der zerebralen Druckschwankungen eine Schädigung des unreifen, kindlichen Gehirns bedingen kann (Gantert et al 2010; Robel-Tillig et al 1999; Seliga-Siwecka et al 2013).

Initial präsentiert sich das AIS klinisch meist in Form von mütterlichem Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$). Weitere Indikatoren und wegweisend für die Diagnose einer manifesten Infektion sind: maternale Tachykardie (>100 bpm), ein druckschmerzhafter Uterus, einsetzende/zunehmende Wehentätigkeit, getrübbes oder übel riechendes Fruchtwasser, eine Leukozytose von $>15.000/\text{l}$, eine CRP-Erhöhung und die fetale

Tachykardie mit >150 bpm. Ein AIS kann jedoch auch klinisch stumm verlaufen und sich beispielsweise nur durch eine erhöhte fetale Herzfrequenz äußern (AWMF 2006; Briesse 1999; Wharton et al 2004).

Sobald der Verdacht auf ein AIS besteht, sollte unter regelmäßiger Prüfung der mütterlichen und fetalen Vitalparameter sowie Laborkontrolle der Infektparameter eine Therapie mit Breitbandantibiotika begonnen werden. Je nach Zustand der Mutter und des Kindes kann die Schwangerschaft bei VBS ohne akuten Hinweis auf eine Infektion unter antibiotischer Therapie fortgeführt und die Geburt um einige Tage verzögert werden. Hierdurch ergibt sich zeitlich die Möglichkeit der Durchführung einer Lungenreifeinduktion. Bei entsprechenden klinischen und laborchemischen Befunden muss jedoch die Indikation zur vorzeitigen Geburtseinleitung gestellt werden (AWMF 2006; Briesse 1999; Garnier et al 2004; RCOG 2010).

Mehrere Studien zeigten, dass eine empirische Antibiotikagabe bei pPROM neben einer Verlängerung der Zeitspanne bis zur Geburt auch das Risiko neonataler Infektionen verringert und damit die neonatale Mortalität und das Risiko für mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten Komplikationen wie ANS, IVH und NEC reduziert (AWMF 2006; Cousens et al 2010; Garnier et al 2004; Sweet et al 2013; Yudin et al 2009).

Im Datenerfassungsbogen wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines AIS dokumentiert, sofern sich folgende klinische Symptome zeigten: vorzeitiger Blasensprung >12 Stunden präpartal mit Abgang auffällig riechendem oder verfärbten Fruchtwassers, Fieber über 38°C, CRP über 10 mg/l, fetale Tachykardie (>160bpm) und eine ineffektive Tokolyse.

Um das Vorliegen einer mütterlichen Infektion zu verifizieren, wurde der mütterliche CRP-Wert erhoben. Hier wurde ein Grenzwert von >10 mg/l für das Vorliegen einer manifesten Infektion definiert (Mathers et al 1987). Darüber hinaus wurde ein vaginaler Keimnachweis angestrebt, ein positiver Befund samt entsprechendem Erreger erfasst und dokumentiert, ob eine Antibiotikatherapie erfolgte. Ergänzend wurde vermerkt, ob postpartal histopathologisch eine Chorioamnionitis in der Plazenta nachweisbar war.

3.2.1.2 Präeklampsie und HELLP-Syndrom

Als Präeklampsie bezeichnet man einen nach der 20. SSW beginnenden arteriellen Hypertonus mit gleichzeitigem Auftreten einer Proteinurie. Die Erkrankung tritt bei 3-8% aller Schwangerschaften auf und ist eine der häufigsten maternalen Todesursachen. Besonders gefährdet sind Frauen mit Antiphospholipidsyndrom, hohem BMI (Body Mass Index), metabolischem Syndrom und mit positiver Eigen- oder Familienanamnese (Abildgaard et al 2013; Al-Jameil et al 2014).

Das Ausmaß der Proteinurie steht in direktem Zusammenhang mit einer schlechten maternalen und fetalen Prognose, sowie einem erhöhten Risiko für weitere Komplikationen wie der Eklampsie oder dem HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets, s.u.). Von einer „schweren Präeklampsie“ spricht man, wenn zusätzlich eine fortschreitende Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin >0,9 mg/dl), eine Leberbeteiligung mit Transaminasenanstieg, ein Lungenödem, hämatologische Störungen (Thrombozytopenie, Hämolyse, DIC) oder neurologische Symptome (starke Kopfschmerzen, Sehstörungen) auftreten. Neben der fetalen Wachstumsretardierung stellt auch der intrauterine Fruchttod bei vorzeitiger Plazentalösung im Rahmen einer maternalen DIC (disseminated intravascular coagulopathy) eine fetale Komplikation der Präeklampsie dar. Bei zusätzlich auftretenden tonisch-klonischen Krampfanfällen spricht man von Eklampsie (Abildgaard et al 2013; Al-Jameil et al 2014).

Ursache dieses Krankheitsbildes ist eine Störung der vaskulären Entwicklung der Plazenta mit mangelnder Trophoblasteninvasion in die Spiralarterien, was zu einem Ausbleiben der Vasodilatation dieser Arterien mit uteriner und plazentarer Minderperfusion führt. Diese hypoxischen Bedingungen führen zur Freisetzung von anti-angiogenen Faktoren in die maternale Zirkulation, gefolgt von systemischer Endotheldysfunktion mit Mikroangiopathie und Vasospasmus, von der zunächst besonders die Nieren in Form einer Endothelschwellung der glomerulären Gefäße betroffen sind. Hieraus resultiert ein Hypertonus sowie eine gestörte Filterfunktion, welche eine Proteinurie induziert. Therapeutisch steht bis zur Vollendung der 34. SSW die Stabilisierung des mütterlichen Zustandes durch antihypertensive und Intensivtherapie, sowie die antikonvulsive Therapie in Form von Magnesiumsulfat im Vordergrund (Abildgaard et al 2013; Al-Jameil et al 2014; AWMF 2013).

Das HELLP-Syndrom ist eine besondere Form der Präeklampsie, welche häufig akut verläuft und sich primär hepatisch manifestiert. Sie tritt in ca. 0,2-0,8% aller Schwangerschaften auf und in 10-25% bei gleichzeitig vorliegender Präeklampsie. Hierbei kommt es durch thrombotische Mikroangiopathien zu hypoxischen Leberzellschäden und einer hämolytischen Anämie. Dies zeigt sich laborchemisch durch einen erniedrigten Hb- und Haptoglobin-Wert, Erhöhung der Leberenzyme, sowie Bilirubin und D-Dimere, erniedrigte Thrombozyten und einem erhöhten CRP-Wert. Klinisch äußert sich ein HELLP-Syndrom meist durch akute rechtsseitige Oberbauchschmerzen oder retrosternale Schmerzen, bedingt durch einen Kapseldehnungsschmerz der Leber infolge eines Kapselhämatoms. Zudem können Übelkeit/Erbrechen und Sehstörungen auftreten. Die Symptome der Präeklampsie können mild ausgeprägt sein oder fehlen. Das HELLP-Syndrom ist potenziell lebensbedrohlich, da im weiteren Verlauf eine DIC ausgelöst, sowie eine Leberruptur oder eine zerebrale Blutung auftreten können. Es besteht eine Indikation zur sofortigen Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 34. SSW bei therapierefraktärer Präeklampsie, schwerer Niereninsuffizienz, kardialer Dekompensation und Lungenödem.

Mit Vollendung der 34. SSW wird sowohl bei der Präeklampsie als auch beim HELLP-Syndrom eine rasche Entbindung angestrebt, da dies die einzige kausale Therapieoption ist und von einer ausreichenden Lungenreife des Kindes auszugehen ist (Abildgaard et al 2013; Al-Jameil et al 2014; Aloizos et al 2013; AWMF 2013; Curtin et al 1999).

Mehrere Studien untermauern die Hypothese, dass das Auftreten einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung einer IVH bei Frühgeborenen haben könnte. Die Exposition gegenüber der intrauterinen Stress-Situation könnte adaptive Mechanismen des Fetus induzieren, die vor einem späteren hypoxisch-ischämischen Schaden schützen und darüber hinaus neben einer beschleunigten Lungenreifung zu einer beschleunigten intrazerebralen Gefäßreifung führen (Ancel et al 2005; Paul et al 2000; Perlman et al 1997; Speer 2013; Vergani et al 2000; Wells et al 1995).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom während der Schwangerschaft auftraten. Ausschlaggebend für die Diagnose einer Präeklampsie war ein Hypertonus $>140/90$ mmHg, eine Proteinurie

von >300 mg/24 Stunden und für ein HELLP-Syndrom das kombinierte Auftreten von Hämolyse, erhöhten Leberwerten und einer Thrombopenie.

3.2.2 Pharmakologische Therapie der Mutter

3.2.2.1 Lungenreifeinduktion

Die physiologische Lungenreifung mit der Anlage von Kanalikuli und Lungenbläschen beginnt in der 16. SSW (p.m.). Dieses Stadium dauert ca. bis zur 26. SSW. In der Zeit bis zur Vollendung der 32. SSW befindet sich die Lunge im sakkulären Stadium. Dieses geht über in das alveoläre Stadium, in dem sich in der 32.-36. SSW aus den Sakkuli zunehmend Alveolen bilden. Des Weiteren differenzieren sich ab der 24.-28. SSW die Epithelzellen zu Pneumozyten Typ I und II, mit allmählichem Beginn der Surfactant-Produktion der Pneumozyten Typ II. Erst ab Vollendung der 35. SSW findet diese in ausreichendem Maße statt. Surfactant setzt die Oberflächenspannung herab und verhindert so das Kollabieren der Alveolen bei der Atmung (Coalson 2006; Holzgreve et al 2007; Roberts et al 2006)

Die Lungen von Kindern, die vor Vollendung der 35. SSW geboren werden, sind aufgrund des Surfactantmangels nicht in der Lage, eine ausreichende Menge an Alveolen bereit zu stellen, die aktiv am Sauerstoffaustausch teilnehmen können. Dies führt zu einem alveolären Kollaps in der Expiration und prädisponiert für das Auftreten eines ANS (Roberts et al 2006).

Bei drohender Frühgeburt kann durch Kortikosteroidgabe an die Mutter die Bildung von Surfactant induziert und eine vorzeitige Lungenreifung erzielt werden. Dies verringert Inzidenz, Schwere und Beatmungsnotwendigkeit eines ANS und senkt die neonatale Morbidität und Mortalität. Darüber hinaus haben mehrere Studien u.a. aufgrund des geminderten Risikos eines ANS einen positiven Effekt der pränatalen Kortikosteroidgabe bezüglich der Entstehung einer IVH und einer NEC aufgezeigt. Bei Gabe eines kompletten Kortikosteroid-Zyklus zeigt sich eine geringere Inzidenz der IVH als bei inkomplettem Zyklus oder fehlender Gabe. Des Weiteren scheint die pränatale Steroidgabe an die Mutter das Auftreten postnataler behandlungsbedürftiger Hypotension des Frühgeborenen zu vermindern, was beispielsweise in der Studie von Garland et al. (1995) außerdem einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung einer IVH erkennen ließ (Auerbach et al 2013;

Blickstein et al 2006; DGGG 2008; Gardner et al 1997; Garland et al 1995; Kollee et al 2009; Lindner et al 2008; Richter et al 1993; Roberts et al 2006; Sweet et al 2013; Trembath 2012; Wells et al 1995).

Bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 34. vollendeten SSW erfolgt eine zweimalige intramuskuläre Gabe von jeweils 12 mg Betamethason (alternativ Dexamethason) im Abstand von 24 Stunden an die Mutter. Hierbei ist nach 18 Stunden von einem Wirkeintritt auszugehen. Das optimale Zeitfenster für die Glukokortikoid-Applikation ist zwischen 7 Tagen und 24 Stunden vor der Geburt. Findet die Geburt erst eine Woche nach der letzten Gabe statt, kann ein weiterer Applikationszyklus erfolgen (Blickstein et al 2006; DGGG 2008; Garland et al 1995; Sweet et al 2013).

Im Datenerfassungsbogen wurde jegliche pränatale Gabe von Steroiden zur Lungenreifeinduktion an die Mutter dokumentiert. Darüber hinaus wurden Steroid-Applikationszyklen im Zeitfenster zwischen 7 Tagen und 24 Stunden vor Geburt erfasst.

3.2.2.2 Tokolyse

Die Tokolyse dient der Schwangerschaftsverlängerung bei vorzeitiger Wehentätigkeit. Eine drohende Frühgeburt stellt je nach Reifegrad des Kindes eine Notfallsituation dar. Ziel der Tokolyse bei Frühgeburtsbestrebungen vor dem Ende der 34. SSW mit einem sonografischen Schätzwert des Kindes von <2000g ist die Erhaltung der Schwangerschaft mindestens bis zum Abschluss einer Lungenreifeinduktion oder dem Transport in ein Perinatalzentrum, sofern keine Infektionszeichen der Mutter vorliegen, die auf ein AIS hindeuten. Neben AIS und VBS sind Fieber anderer Genese, psychische Belastung, Hydramnion und Mehrlingsschwangerschaften prädisponierende Faktoren für eine vorzeitige Wehentätigkeit: (Finas et al 2007; RCOG 2002).

Als Tokolytika werden meist Fenoterol (β_2 -Sympathomimetikum) oder Atosiban (kompetitiver Oxytozinrezeptorantagonist) verwendet. Des Weiteren finden auch Magnesiumsulfat (Muskelrelaxans durch kompetitive Kalziumhemmung), Nifedipin (Kalziumantagonist), Nitroglycerin (NO-Donator) und Prostaglandinsynthesehemmer Anwendung (Finas et al 2007).

Manche Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Tokolyse und dem postnatalen Auftreten einer IVH. Andere Autoren konnten dies nicht bestätigen (Wells et al 1995; Berkman et al 2003; Groome et al 1992).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob eine Tokolyse durchgeführt wurde (ohne Angabe der verwendeten Substanz).

3.2.3 Entbindungsmodus

Bei drohender Frühgeburt erfolgt die Entbindung meist per Sectio caesarea unter der Annahme, dass dieser Entbindungsmodus weniger traumatisch für das Kind ist, als eine vaginale Entbindung. (AWMF 2012; Dietl et al 1988; Luttkus et al 1992; Müller 1986; Schneider 2004).

Die Entbindung per sectionem ist indiziert, wenn die Zervix noch unreif ist und bei Infektionsverdacht oder Präekklampsie/HELLP keine rasche spontane Entbindung abzusehen ist, oder bei Beckenend- oder Querlage, sowie bei Anzeichen von Hypoxie mit drohender Asphyxie bei pathologischem CTG (Cardiotocography). Eine Spontangeburt erfolgt bei nicht aufzuhaltender Wehentätigkeit mit rasch fortschreitender Eröffnungs- und Austreibungsphase und Schädellage, jedoch immer in Sectiobereitschaft (AWMF 2012; Dietl et al 1988; Luttkus et al 1992; Müller 1986; Schneider 2004).

Die Bedeutung einer Entbindung per sectionem ohne Vorhandensein der o.g. Indikationen wird in Hinblick auf die Überlebensrate und Morbidität der Frühgeborenen weiterhin kontrovers diskutiert. Viele Studien haben keinen eindeutigen positiven Effekt auf die Mortalität gezeigt, eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich jedoch bei Multiparität und IUGR (intrauterine growth retardation) (Alfirevic et al 2013; Kollee et al 2009; Mattern et al 1996; Munz et al 2005; Speer 2013).

Manche Autoren beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer IVH bei vaginaler Entbindung gegenüber einer Sectio durch die leichte Verformbarkeit des kindlichen Kopfes im Geburtskanal sowie den Einfluss der Wehentätigkeit und der damit verbundenen Blutzirkulationsschwankungen des Kindes. Weitere Studien zeigen unabhängig vom Geburtsmodus eine Korrelation zwischen Geburtsdauer und erhöhter IVH-Inzidenz (Munz et al 2005; Perlman et al 1997; Wells et al 1995).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob das Frühgeborene vaginal, durch Forceps, durch Vakuumextraktion oder durch Sectio caesarea auf die Welt kam. Bei der Entbindung per sectionem wurde unterschieden, ob diese vor oder nach Beginn der Wehentätigkeit (primäre bzw. sekundäre Sectio) erfolgte.

3.3 Neonatale Daten

3.3.1 Neonatale Variablen

3.3.1.1 Mehrlingsgravidität

Mehrlingsschwangerschaften haben einen Anteil von 1-2% aller Schwangerschaften und gelten per se als Risikoschwangerschaften mit möglicher, vorzeitiger Geburt einschließlich aller mit Frühgeburtlichkeit assoziierten Erkrankungen sowie deutlich erhöhter Mortalität. Die steigende Rate von Mehrlingsschwangerschaften ist der Zunahme reproduktiver Maßnahmen zuzuschreiben (Büscher et al 2000; Destatis 2015; Fanaroff et al 2003; Krampfl et al 2007; Stoll et al 2015; Weichert et al 2015).

Ungefähr 50-60% aller Mehrlinge werden vor Vollendung der 37. SSW geboren und ca. 10% bis zur 32. SSW. Sie haben insgesamt einen Anteil von ca. 25% aller Frühgeburten (Krampfl et al 2007; Papiernik et al 2010; Stock et al 2010; Stoll et al 2015; Weichert et al 2015). Die Mortalität von Zwillingen ist gegenüber Einlingen um das Sechsfache erhöht. Bei höhergradigen Mehrlingen liegt sie aufgrund der Frühgeburtlichkeitsfolgen noch höher. (Büscher et al 2000; Stock et al 2010).

Im Datenerfassungsbogen wurde entsprechend dokumentiert, ob das Kind ein Einling oder Mehrling war.

3.3.1.2 Gestationsalter

Das Gestationsalter wird entweder rechnerisch (Anzahl der vollendeten Schwangerschaftswochen und -tage postmenstruell) oder sonografisch bestimmt (Zeitlin et al 2008).

Im Datenerfassungsbogen wurde bei Diskrepanz zwischen rechnerisch und sonografisch bestimmtem Alter das sonografisch bestimmte dokumentiert.

3.3.1.3 Geburtsgewicht

Viele mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten Erkrankungen stehen in engem Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht (GG). Frühgeborene, die ein GG unterhalb der 10. Perzentile haben, bezeichnet man als very low birth weight infants (VLBWI). Sie sind besonders anfällig für Erkrankungen wie BPD, NEC, PDA, IVH und ROP (Tröger et al 2014).

Im Datenerfassungsbogen wurde das nach der Erstversorgung initial ermittelte Gewicht als GG in Gramm dokumentiert.

3.3.1.4 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der Frühgeburtlichkeit und ihrer Komplikationen sind ein in der Literatur vielfach diskutiertes Thema. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass männliche Frühgeborene häufiger betroffen sind und ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweisen (Cuestas et al 2009; Khalessi et al 2014; Mattern et al 1996; Ment et al 2004; Mirza et al 2013).

Um dies anhand des vorliegenden Patientenkollektivs zu verifizieren, wurde im Datenerfassungsbogen das Geschlecht dokumentiert.

3.3.1.5 Apgar-Score und Asphyxie

Der Apgar-Score ist ein Punktesystem, das die postnatale Vitalität und Adaptation nach 1, 5 und 10 Minuten bewertet. Die Punkteverteilung erfolgt in den fünf Kategorien Herzfrequenz (fehlt; <100/min; >100/min), Atmung (fehlt; langsam/unregelmäßig; regelmäßig/kräftiges Schreien), Muskeltonus (schlaff/keine Bewegung; reduziert; gute/aktive Bewegung), Reflexe (fehlen; reduziert/Grimasse; Husten/Niesen/Schreien), Hautkolorit (Blass-blau; Stamm rosig/Extremitäten blau; rosig) mit jeweils 0-2 Punkten. Somit beträgt der minimal mögliche Wert 0 und der maximal mögliche Wert 10 (Apgar 1953).

Die Höhe des Apgar-Wertes zeigt das Vorliegen einer Adaptationsstörung (Asphyxie) an und gibt Aufschluss über die Notwendigkeit und Art des weiteren Vorgehens. Hierbei sind Kinder mit hoher Punktzahl (8-10) i.d.R. nicht behandlungsbedürftig,

wohingegen Kinder mit sehr niedrigem Score (0-3) sofortiger Interventionen bedürfen (Intubation und Reanimationsmaßnahmen) (Bartmann et al 2012; Rüdiger 2010).

Verschiedene Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen 1-min Apgar-Score und der erhöhten Inzidenz einer IVH (Jensen et al 1992; Morales 1991; Papile et al 1978).

Der Apgar-Score wird jedoch durch die Reife eines Kindes stark beeinflusst. Somit haben Frühgeborene aufgrund der Merkmale Muskeltonus, Reflexe und Atmung, welche abhängig vom Gestationsalter sind, meist niedrigere Apgarwerte, auch wenn keine Asphyxie vorliegt (Catlin et al 1986).

Als Asphyxie bezeichnet man die intrauterine, subpartale oder postnatale Verminderung oder Unterbrechung der fetalen Zirkulation und den hieraus resultierenden akuten oder längerfristigen mangelhaften oder fehlenden Gasaustausch in der kindlichen Lunge oder über die Plazenta. Hervorgerufen wird dieser Mechanismus beispielsweise durch Kompression der Nabelschnur während der Wehen, Umschlingen des kindlichen Halses, durch Verknotung der Nabelschnur oder aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung, sowie in Folge einer Plazentainsuffizienz (Bartmann 2012).

Klinisch präsentiert sich eine Asphyxie postpartal je nach Ausprägungsgrad der Hypoxie durch verschiedene Symptome: bei insuffizienter Atmung, Bradykardie, Zyanose und einem Apgar-Wert von 4-6 spricht man von einer milden, „blauen Asphyxie“. Bei fortgeschrittener Hypoxie kommt es zum Übergang in eine schwere, „weiße Asphyxie“ mit komplett fehlender Atmung, muskulärer Hypotonie, Schock, Blässe und einem Apgar-Wert von 0-3 (Bartmann 2012; Thorp et al 1996).

Darüber hinaus kann es im weiteren Verlauf zu zahlreichen Komplikationen und Folgeschäden kommen. Die gefürchtetste Komplikation ist die Entstehung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, da das Gehirn am empfindlichsten auf den Sauerstoffmangel reagiert (Garnier et al 2004).

Weitere Folgen sind ein prä- oder intrarenales Nierenversagen, NNR-Blutung, eine persistierende fetale Zirkulation, Laktatazidose, die Entstehung einer Schocklunge, Leberzellschädigung, die Entwicklung einer NEC, DIC mit Verbrauchskoagulopathie, Hypoglykämie und eine erhöhte Inzidenz von Hirnblutungen bei Frühgeborenen (Jensen et al 1992; Rüdiger 2010; Speer 2013).

Diagnostisch lässt sich eine Asphyxie durch eine arterielle BGA verifizieren, welche eine deutliche Azidose mit einem pH von $<7,20$ zeigt.

Im Datenerfassungsbogen wurde der Apgar-Wert nach 1 und 5 Minuten dokumentiert, ebenso das Auftreten einer Asphyxie, wenn der Apgar nach 5 Minuten bei ≤ 4 und/oder der arterielle Nabelschnur-pH bei $<7,0$ lag.

3.3.1.6 *Clinical Risk Index for Babies (CRIB-Score)*

Der CRIB-Score dient der Objektivierung von Mortalität und Morbidität Frühgeborener. Er wird innerhalb der ersten 12 Lebensstunden bei Kindern mit einem GG $<1500\text{g}$ oder einem Gestationsalter von <31 vollendeten SSW, die keine letalen Fehlbildungen, wie z.B. Trisomie 13 oder Anenzephalie aufweisen, erhoben.

Ausgewertet werden GG (in 4 Kategorien; 0-7 Punkte), Gestationsalter (≥ 24 . SSW; 0-1 Punkt), maximaler BE (0-3 Punkte), minimaler (0-4 Punkte) und maximaler FiO_2 (0-5 Punkte), sowie das Vorliegen kongenitaler Missbildungen (keine; nicht akut lebensbedrohlich; akut lebensbedrohlich; 0-3 Punkte). Je höher die Punktzahl, desto schlechter ist die Prognose bezüglich der weiteren Entwicklung und Mortalität des Kindes (The International Neonatal Network 1993).

Im Datenerfassungsbogen wurden in einem gesonderten Abschnitt die für die Erhebung des CRIB-Scores notwendigen Parameter der ersten 12 Lebensstunden bei allen Kindern $<1500\text{g}$ GG dokumentiert.

3.3.1.7 *Arterieller Nabelschnur-pH*

Sofern möglich, wird unmittelbar nach Geburt aus arteriellem Nabelschnurblut eine BGA durchgeführt. Hierbei wird u.a. der pH-Wert bestimmt, um die Sauerstoffversorgung des Kindes kurz vor und während der Geburt beurteilen zu können. Die Sauerstoffbindungskurve ist abhängig vom pH-Wert, denn je niedriger der pH-Wert ist, desto weniger Sauerstoff kann das Hämoglobin binden (Bohr-Effekt) (Thorp et al 1996).

Neben dem pH-Wert werden auch der pCO_2 , das Standardbikarbonat und der BE bestimmt, um den Säure-Base-Status des Kindes ausreichend beurteilen zu können.

Zusätzlich werden meist auch Laktat, Blutzucker und Elektrolyte bestimmt (Armstrong et al 2007; Thorp et al 1996).

Der pH-Wert beträgt physiologisch $\geq 7,20$. Niedrigere Werte sind pathologisch und deuten auf eine Asphyxie mit leichter bis mittelgradiger azidotischer Stoffwechsellage des Kindes hin. Mit Beginn einer azidotischen Stoffwechsellage steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten zerebraler Schäden und weiterer Folgeerkrankungen, wie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und neonataler Krampfanfälle, ebenso wie die Mortalität. Ein signifikanter Anstieg der Morbidität und Mortalität findet sich bei schwerer Azidose ab einem pH-Wert von < 7 (Andres et al 1999; Armstrong et al 2007; Blickstein et al 2007; Jensen et al 1992; Thorp et al 1996).

Eine azidotische Stoffwechsellage beeinträchtigt die Autoregulationsmechanismen des unreifen Gehirns von Frühgeborenen und macht dieses anfälliger für hämodynamische Schwankungen, die in der Folge eine Hirnblutung auslösen können (Bassan et al 2006; Mohamed et al 2010; Vela-Huerta 2009; Wells et al 1995).

Im Datenerfassungsbogen wurde der direkt postnatal gemessene Nabelarterien-pH dokumentiert, sofern die Bestimmung möglich war.

3.3.2 Atemunterstützende Therapie

Je nach Ursache und Schwere der Atemnot Frühgeborener sind verschiedene Methoden der Sauerstoffzufuhr unterschiedlicher Intensität erforderlich.

Ursächlich kann eine gestörte Atemmechanik aufgrund einer Obstruktion der oberen Atemwege durch fehlenden Atemantrieb oder durch eine neuromuskuläre Störung sein. Ebenso können reine Oxygenierungsstörungen oder kombinierte Ventilations- und Oxygenierungsstörungen eine atemunterstützende Therapie erforderlich machen (Hentschel 2010, S. 213).

Es besteht zunächst die Möglichkeit der reinen Sauerstoffvorlage, um eine verbesserte Oxygenierung bei funktionierender Eigenatmung zu ermöglichen.

In schwerwiegenderen Fällen, bei sehr unreifen Frühgeborenen mit fehlender Eigenatmung, angeborenen Fehlbildungen oder weiterer Erkrankungen, die im Verlauf auftreten können, ist eine endotracheale Intubation erforderlich.

3.3.2.1 Beatmung und Intubation

Die Intubation ist die invasivste Form der Atemhilfe und dient der Sicherung der Atemwege. Hierbei wird der gesamte Atemzyklus mit Atemfrequenz und Atemzugvolumen vollständig maschinell gesteuert.

Indikationen für eine Intubation sind:

- primäres respiratorisches Versagen bei ANS mit einem notwendigen FiO_2 von $>0,4$ über eine Stunde
- eine respiratorische Azidose mit fallendem pH, Apnoen, die nicht durch CPAP oder medikamentöse Therapie behebbar sind
- klinische Verschlechterung bei Versagen der CPAP-Therapie
- sehr unreife Frühgeborene, v.a. mit fehlender medikamentöser Lungenreifung
- ein 5-min-Apgar <4
- das Mekoniumaspirationssyndrom
- Zwerchfellhernien
- ein Schockzustand
- die Notwendigkeit einer Sedierung im Rahmen einer Operation.

Entscheidend für den Entschluss zur Intubation ist letztendlich immer die klinische Gesamtsituation des Kindes, die durch laborchemische Parameter und radiologische Befunde untermauert werden kann (Göpel et al 2011; Gortner 2010; Hentschel 2010; Schmid et al 2013).

Die individuell unterschiedliche, kleinstmögliche Einstellung von PEEP, Atemzugvolumen und FiO_2 , sowie eine möglichst kurze Beatmungsdauer sind sehr wichtig, um ein Baro- bzw. Volutrauma, sowie die Schädigung der Lunge durch toxische Sauerstoffradikale zu vermeiden und den hieraus resultierenden Folgeerkrankungen, wie der BPD oder IVH vorzubeugen (Aly et al 2012; Hummler et al 2002; Trembath et al 2012).

Die Anwendung von maschineller Beatmung mit Intubation wurde im Datenbogen erfasst. Zusätzlich wurde die Dauer der Beatmung dokumentiert. Hierbei zählte ein Tag als „Beatmungs-Tag“, wenn für mindestens 4 Stunden beatmet wurde und wenn dies aus pulmonaler Indikation heraus geschah. Die Anwendung von CPAP wurde

getrennt erfasst und ausgewertet und bei der Dauer der maschinellen Beatmung nicht miteinbezogen.

Es wurde mit Datum dokumentiert, am wievielten Lebenstag die Intubation erfolgte, der Tag, an dem erstmalig erfolgreich extubiert wurde, sowie der Zeitpunkt, an dem eine endgültige Extubation möglich war.

Sofern eine Re-Intubation erforderlich war, wurde diese samt Indikation (pulmonal vs. extrapulmonal) dokumentiert.

3.3.2.2 *Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)*

Die CPAP-Atemhilfe setzt eine suffiziente Eigenatmung voraus. Die spontane Eigenatmung wird durch den dauerhaften positiven Atemwegsdruck unterstützt. Der Atemzyklus (Atemtiefe und Atemfrequenz) wird nicht maschinell vorgegeben, sondern vom Patienten bestimmt. Mit Hilfe des dauerhaften positiven Drucks wird durch die vergrößerte Residualkapazität ein Alveolarkollaps verhindert und die Oxygenierungssituation verbessert. Des Weiteren kann durch diese Technik die Rückbildung von Atelektasen bewirkt und damit Gasaustauschfläche rekrutiert werden. Insgesamt wird das Lungenvolumen erhöht, die Inspiration erleichtert und die Atemarbeit vermindert (Hentschel 2010; Rojas-Reyes et al 2012).

Die Atemhilfe kann in Form von Masken-, Nasen- oder Rachen-CPAP angewendet werden. Bei Frühgeborenen mit initialen Atemschwierigkeiten und mildem ANS ist die CPAP-Therapie zunächst die Methode der Wahl, um unter Umgehung einer Intubation eine Entfaltung und Belüftung der Lunge zu ermöglichen. Bei spontan atmenden Frühgeborenen kann darüber hinaus oftmals ohne eine zusätzliche Sauerstoffgabe eine ausreichende O₂-Sättigung erzielt werden, wodurch der potentiell toxische Aspekt einer Sauerstoffbehandlung mit hohen Konzentrationen vermieden werden kann (Sweet et al 2013).

Des Weiteren wird die CPAP-Methode bei rezidivierenden, nicht zentralen Apnoen sowie zur Entwöhnung vom Respirator und nach Extubation angewendet.

Frühgeborene mit moderatem bis schwerem ANS profitieren meist nicht von der CPAP-Therapie und müssen in 40-60% der Fälle sekundär intubiert werden. Diese Patientengruppe präsentiert sich oftmals von Beginn an durch hohe benötigte CPAP-Levels und hohen O₂-Bedarf. Das CPAP-Versagen ist assoziiert mit der Entstehung

einer BPD, IVH oder eines Pneumothoraxes. (Dargaville et al 2013; Kandraju et al 2013).

Die optimale Einstellung des CPAP-Druckes vermeidet Komplikationen wie Lungenüberblähung und Entstehung eines Pneumothoraxes, sowie eine Magenüberblähung mit daraus resultierenden Ernährungsstörungen. Der notwendige optimale Druck ist individuell unterschiedlich und bewegt sich normalerweise zwischen 3 und 8 cm H₂O. Zudem ist sowohl ein zu hohes als auch ein zu niedriges Tidalvolumen schädlich für die unreife Lunge (Gortner 2010; Hentschel 2010; Sweet et al 2013).

Die Anwendung der CPAP-Methode wurde im Datenerfassungsbogen dokumentiert, ebenso die Anwendungsdauer in Tagen. Hierbei zählte als vollständiger Tag nur, wenn für mindestens 4 Stunden beatmet wurde.

3.3.2.3 Sauerstoff-Bedarf

Die Applikation von Sauerstoff durch Anreicherung der Luftzufuhr eines Inkubators in angewärmter und angefeuchteter Form, durch Vorlage vor Mund und Nase oder über eine Nasenbrille, ist die einfachste Form der Atemunterstützenden Therapie. bei Vorliegen einer suffizienten Eigenatmung.

Indikationen für die Sauerstoffvorlage sind Reanimation, Erstversorgung von Frühgeborenen und Neugeborenen mit gestörter kardiopulmonaler Adaptation, sowie die Behandlung von Kindern mit BPD oder drohender ROP.

Bei der Gabe von Sauerstoff muss stets die niedrigste effektive Dosis angestrebt werden, da durch Applikation sehr hoher Konzentrationen von Sauerstoff der Anteil von Sauerstoffradikalen im Körper mit toxischer Wirkung steigt. Die Radikale führen zu Schäden an Kapillaren, Endothel und Alveolarmembranen, was u.a. zur Entstehung einer BPD sowie einer ROP beiträgt (Trembath et al 2012).

Beide Erkrankungen zählen somit sowohl zu den Indikationen für eine Sauerstofftherapie, als auch zu den Komplikationen.

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob im Zeitfenster des gesamten Krankenhausaufenthaltes ein O₂-Bedarf bestand. Sofern dies der Fall war, wurde die Anzahl der Tage insgesamt ermittelt, an denen jegliche Form der Atemhilfe und damit die Gabe von O₂ erforderlich war.

3.3.3 Pharmakologische Therapie

3.3.3.1 Stickstoffmonoxid (NO) -Therapie

Stickstoffmonoxid führt über eine cGMP-vermittelte Reaktion zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und damit zur Vasodilatation. Dieser Effekt wird zur Senkung des pulmonalen Widerstandes bei schwerer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen der persistierenden pulmonalen Hypertonie (PPHN) von Neugeborenen (syn. persistierende fetale Zirkulation), in Form einer inhalativen Therapie (iNO) eingesetzt. Die PPHN führt durch den assoziierten rechts-links-Shunt über das offene Foramen ovale, den Ductus arteriosus und intrapulmonale Shunts zu einer ungenügenden Sauerstoffversorgung des Organismus. Dieses Krankheitsbild betrifft v.a. reife Neugeborene und tritt in Folge von Mekoniumaspiration, Lungenhypoplasie, Asphyxie, Pneumonie und Sepsis auf. Auch Frühgeborene mit schwerer Oxygenierungsstörung infolge eines ANS können betroffen sein, da dieses zu einem erhöhten pulmonalen Widerstand und somit zu einer pulmonalen Hypertonie führt. Hierbei gilt die Anwendung von iNO als Rescue-Therapie bei unzureichender klinischer Verbesserung bzw. Versagen der Therapie mit Surfactant (Hoehn et al 2000; Speer 2013; Wirbelauer et al 2010).

Inhalatives NO wirkt aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit und der schnellen Inaktivierung durch Bindung an Hämoglobin primär lokal und nicht systemisch, sodass es seine Wirkung nur an belüfteten Orten in der Lunge entfalten kann. Somit wird das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und damit die Oxygenierung verbessert (Miller et al 2008).

NO weist jedoch auch eine toxische Komponente in Form von reaktiven Stickoxiden auf, die zur Schädigung von Zellstrukturen (z.B. in der Lunge) führen können. Darüber hinaus beeinträchtigen diese die Thrombozytenaggregation und verlängern die Blutungszeit, was bei Frühgeborenen aufgrund der zerebralen und vaskulären Unreife des Gehirns zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer IVH führen kann. Diesbezüglich kommen verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen (Hoehn et al 2000; Wirbelauer et al 2010). Jedoch scheint vorwiegend die Gruppe der sehr kranken und sehr unreifen Frühgeborenen von einem erhöhten Risiko für eine Hirnblutung in Folge einer iNO-Therapie betroffen zu sein (Steinhorn et al 2007).

Die uneinheitliche Ergebnislage kann eventuell auf dem in verschiedenen Studien nicht erfassten Vorliegen einer Infektion beruhen. Diese ist möglicherweise mit ausschlaggebend für das Ansprechen auf NO, da NO auch eine anti-inflammatorische Komponente aufweist (verminderte Neutrophilenakkumulation) (Hoehn et al 2006).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob ein Frühgeborenes eine NO-Therapie erhalten hat.

3.3.3.2 *Katecholamine*

Katecholamine sind kreislaufwirksame (blutdrucksteigernde) Substanzen, die im Rahmen einer Reanimation, bei Schockzuständen oder bei schweren allergischen Reaktionen systemisch verabreicht werden.

Die Behandlung einer Hypotonie bei Frühgeborenen ist indiziert, um eine ausreichende Gewebsperfusion zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung der Organe zu gewährleisten. Durch eine persistierende Hypotension besteht eine erhöhte Gefahr für die Entstehung einer NEC und eines akuten Nierenversagens. In einigen Studien konnte zudem ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer IVH aufgezeigt werden (Al-Aweel et al 2001; Garland et al 1995; Laughon et al 2007). Dem gegenüber stehen die Studienergebnisse des German Neonatal Networks (GNN), welche einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen mittleren arteriellen Druck (MAD) in den ersten 24 Lebensstunden und dem Auftreten einer IVH bei VLBW aufzeigte (Faust et al 2015).

Es sind keine einheitlichen Grenzwerte für den systemischen Blutdruck Frühgeborener festgelegt. Der Entschluss zur Therapie basiert auf der Einschätzung des klinischen Zustandes des Kindes und den Erfahrungen des behandelnden Zentrums. Verschiedene Studien haben dementsprechend große Unterschiede bei der Häufigkeit der Behandlung von Hypotonien zwischen den verschiedenen NICUs gezeigt (4,3%-64%) (Al-Aweel et al 2001; Laughon et al 2007; Faust et al 2015).

Weit verbreitet für die Festlegung des unteren Grenzwertes des MAD ist die Orientierung am Gestationsalter in Wochen bzw. am postnatalen Alter, welches hierbei einem Wert in mmHG gleichgesetzt wird (Pellicer et al 2005; Faust et al 2015).

Da die MAD-Analyse allein nicht ausreicht, um die Organperfusion ausreichend zu beurteilen, werden weitere klinische und laborchemische Aspekte, wie die Beurteilung einer Laktatazidose und der Rekapillarierungszeit, der echokardiographisch gemessene Fluss in der V. cava und die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) herangezogen. Aus den Werten der Flussgeschwindigkeit der V. cava und dem HZV können wiederum Rückschlüsse auf den zerebralen Blutfluss (CBF) gezogen werden. Rasche Veränderungen des CBF werden mit der Entstehung einer IVH in Zusammenhang gebracht (Laughon et al 2007; Pellicer et al 2005; Robel-Tillig 2010; Sweet et al 2013).

Gelingt die Blutdruckstabilisierung durch Volumengabe (Kochsalzlösung oder Erythrozytenkonzentrate) nicht in ausreichendem Maße, stehen weitere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung: am weitesten verbreitet ist die Gabe von Dopamin (Pellicer et al 2005). Dies führt über eine Vasokonstriktion zu einer Erhöhung des Blutdruckes, bewirkt jedoch auch in den pulmonalen Gefäßen eine Vasokonstriktion und ist somit bei pulmonaler Hypertension kontraindiziert. (Bührer et al 2010).

Als weiterer Schritt ist die Gabe von Dobutamin oder Adrenalin möglich. Dobutamin wirkt bewirkt hauptsächlich eine Steigerung der Kontraktilität des Herzens und der Herzfrequenz. Adrenalin findet besonders bei der kardiopulmonalen Reanimation und bei einem anaphylaktischen Schock Verwendung. Es ist ebenfalls positiv inotrop, steigert den Blutdruck und senkt den pulmonalen Widerstand (Bronchodilatation). Bei der Behandlung einer Hypotonie in niedriger Dosierung zeigt Adrenalin eine ähnlich effektive Wirkungsweise wie Dopamin; im direkten Vergleich ergibt sich kein Unterschied hinsichtlich der zerebralen Oxygenierung und der Blutdrucksteigerung (Pellicer et al 2005).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob und ggf. welche Katecholamin-Präparate gegeben wurden.

3.3.3.3 *Postnatale Kortikosteroide (PNCS)*

Die systemische Gabe von Kortikosteroiden führt zu einer Verminderung der Entzündungsreaktionen des Körpers und wird bei Frühgeborenen u.a. zur Behandlung einer pulmonalen Inflammation im Rahmen eines ANS sowie einer BPD

angewendet. Die Steroide führen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches und ermöglichen eine verkürzte Beatmungsdauer bzw. eine rasche Entwöhnung vom Respirator (Hummler et al 2002; Lindner et al 2008).

Die Indikation zur Behandlung mit Kortikosteroiden besteht bei progressiver Verschlechterung der Lungenfunktion, wenn zuvor andere Therapiemöglichkeiten (Diuretika, Ductusverschluss, Inhalationen mit Salbutamol/Fenoterol, Behandlung von bestehenden Infekten) ausgeschöpft wurden, sowie bei drohendem Tod aufgrund pulmonaler Insuffizienz (AWMF 2009; Hummler et al 2002).

In den meisten Kliniken und im Rahmen von Studien wird primär Dexamethason eingesetzt; eine Gabe von Hydrocortison oder Methylprednisolon ist jedoch auch möglich (AWMF 2009; Hummler et al 2002).

In der Literatur wird die Behandlung zu unterschiedlichen Zeitpunkten diskutiert: die frühe, präventive Gabe und die späte, therapeutische Behandlung. Beide Behandlungszeitpunkte führen zu einer Verringerung der BPD-Rate (AWMF 2009; Hummler et al 2002; Lindner et al 2008).

Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen erfordert die Kortikosteroid-Therapie strengste Indikationsstellung. Bei der frühen postnatalen Behandlung sind dies: erhöhtes Risiko für intestinale Perforationen, gastrointestinale Blutungen, Hyperglykämien und arterielle Hypertension. Darüber hinaus senkt eine frühe Gabe nicht die Mortalität (AWMF 2009; Hummler et al 2002). Bei der späten Behandlung besteht ein kurzfristig erhöhtes Risiko für Hyperglykämien und arterielle Hypertension, sowie schwere Formen der Retinopathie. Diese Behandlungsstrategie senkt die Mortalität, jedoch nur bis Tag 28, nicht darüber hinaus.

Beide Behandlungsoptionen sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für Zerebralpareesen behaftet. Die Therapie mit Kortikosteroiden wird nach eingehender Risiko-Nutzen-Abwägung nur bei Frühgeborenen mit progressiver Verschlechterung der Lungenfunktion und in lebensbedrohlichen Situationen empfohlen (AWMF 2009; Hummler et al 2002; Sweet et al 2013).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob Hydrocortison bzw. Dexamethason verabreicht wurde. Des Weiteren wurde die Dauer der PNCS-Therapie vermerkt.

3.3.3.4 *Theophyllin; Coffein (Methylxanthine/Xanthine)*

Frühgeborene sind aufgrund der zerebralen Unreife und die unreifebedingte, schnell ermüdbare Atemmechanik sehr häufig von Apnoen betroffen.

Die Gabe von Methylxanthinen dient der Prophylaxe und Behandlung von Apnoen und der damit verbundenen Hypoxien und Bradykardien (Schmidt et al 2006).

Methylxanthine stimulieren als Adenosin-Rezeptor-Antagonisten das Atemzentrum, verbessern die Zwerchfellkontraktilität und wirken diuretisch (AWMF 2014; Schmidt et al 2006; Trembath et al 2012).

Beatmete Frühgeborene, die mit Methylxanthinen behandelt werden, können im Durchschnitt früher von Atemhilfen entwöhnt werden. Es besteht eine signifikant niedrigere Inzidenz für das Auftreten beatmungsassoziierter Lungenerkrankungen wie der BPD (Schmidt et al 2006; Sweet et al 2013; Trembath et al 2012).

Eine Studie von Schmidt et al zeigte zudem, dass der frühzeitige Einsatz von Methylxanthinen die Überlebensrate ohne neurologische Entwicklungsstörungen, zerebrale Lähmungen, sowie kognitive Beeinträchtigungen bei VLBWI im korrigierten Alter von 18-21 Monaten signifikant erhöht (Schmidt et al 2007).

Im Datenerfassungsbogen wurde unter „further therapy“ dokumentiert, ob Theophyllin oder Coffein verabreicht wurden.

3.3.4 Neonatale Erkrankungen

3.3.4.1 *Atemnotsyndrom*

Das Atemnotsyndrom (ANS; engl. Respiratory distress syndrome – RDS) ist eine Erkrankung der unreifen Lunge von Frühgeborenen, welche durch einen Surfactantmangel hervorgerufen wird. Surfactant (surface active agent) ist ein Gemisch aus verschiedenen Lipiden und Apoproteinen, das die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt, so deren Kollabieren am Ende der Expiration und damit die Ausbildung von Atelektasen verhindert. Physiologisch wird es erst ca. ab der 35. SSW in den Typ-II-Pneumozyten in ausreichenden Konzentrationen gebildet. Somit sind primär Kinder, die vor Vollendung der 32.-34.

SSW geboren werden von einem Surfactantmangel betroffen (Gortner et al 1992; Roberts et al 2006; Rojas-Reyes et al 2012).

Surfactantmangel führt zu einem Kollabieren der Alveolen mit gestörtem Gasaustausch. Je niedriger das Gestationsalter, desto häufiger kommt es zur Manifestation eines ANS. Bei ungefähr 40-50% der Kinder, die vor Vollendung der 32. SSW geboren werden und bei 60-80% der Kinder, die vor Vollendung der 28. SSW geboren werden, tritt ein ANS auf. Das Atemnotsyndrom ist eine der häufigsten Todesursachen in der Neonatalperiode (Gortner 2010; Gortner et al 2011; Gortner et al 2012; Roberts et al 2006; Sweet et al 2013).

Als Prophylaxe dient die bereits beschriebene Lungenreifeinduktion mittels Kortikosteroidgabe an die Mutter zur Stimulation der fetalen Surfactantproduktion.

Klinisch äußert sich das ANS in Form von ausgeprägter Dyspnoe mit sub- und interkostalen, sowie jugulären Einziehungen, Nasenflügeln, expiratorischem Stöhnen, Tachypnoe, und vermehrtem Sauerstoffbedarf. Nachfolgend kommt es zu Hyperkapnie und Hypoxämie (Sweet et al 2013).

Des Weiteren kann man das ANS auch radiologisch verifizieren und nach Couchard et al in Grad I-IV einteilen (Couchard et al 1974):

- Grad I: feingranuläre Zeichnungsmuster mit verminderter Strahlentransparenz
- Grad II: wie Grad I, mit Aerobronchogramm über den Herzschatten hinaus
- Grad III: wie Grad II, unscharfe Konturen von Herz oder Zwerchfell, oder partielle Auslöschung
- Grad IV: weiße Lunge

Durch Einführung einer regelhaften Surfactantapplikation bei klinischen Zeichen eines ANS, oftmals schon im Kreißsaal, ist eine Klassifizierung anhand radiologischer Merkmale häufig nur eingeschränkt oder gar nicht möglich (Gortner 2010; Gortner et al 2011).

Surfactant wird durch Lavage aus Schweine- oder Rinderlungen extrahiert und meist über einen liegenden Tubus endotracheal appliziert (Göpel et al 2011; Speer et al 2013).

Sehr unreife Frühgeborene (<27 vollendeten SSW) und Kinder, die keine präpartale Lungenreife erhalten haben, werden bei stark ausgeprägten Atemschwierigkeiten

meist direkt postpartal intubiert und unmittelbar mit Surfactant behandelt (AWMF 2009; Gortner et al 2011).

Bei progredientem Verlauf der Atemnot mit mangelnder Oxygenierungssituation auch unter O₂-Vorlage wird bei reiferen Frühgeborenen die Atmung zunächst durch eine CPAP-Atemhilfe unterstützt. Durch frühzeitige Anwendung von CPAP können bis zu 50% der Kinder, die zwischen der 26. und 29. vollendeten SSW geboren werden, die Intubation umgehen. Bei drohender Intubationspflichtigkeit wird oftmals nach der „INSURE-Methode“ (intubate-surfactant-extubate) vorgegangen: nach Intubation zur Surfactantapplikation erfolgt direkt im Anschluss die Extubation und ggf. eine Weiterbehandlung mit CPAP. Unter CPAP-Therapie reduziert eine frühe Surfactantgabe bei Frühgeborenen mit einem ANS die Notwendigkeit von maschineller Beatmung im weiteren Verlauf und damit das Risiko für beatmungsassoziierte Erkrankungen (Kandrajau et al 2013; Sweet et al 2013; AWMF 2009; Speer et al 2013).

Ein Cochrane-Review von Rojas-Reyes et al. sowie einige andere Studien zeigten eine Überlegenheit der selektiven Surfactantgabe in Kombination mit der Anwendung von CPAP bei manifestem ANS gegenüber der unmittelbar postpartalen prophylaktischen Applikation im Hinblick auf die Mortalität, die Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen, sowie beatmungsassoziierte Erkrankungen, primär aufgrund einer verkürzten Beatmungsdauer (Gortner et al 1992; Gortner et al 1998; Rojas-Reyes et al 2012; Speer et al 2011; Sweet et al 2013).

Einige Studien aus der Zeit vor Einführung der pränatalen Steroidgabe zur Lungenreifung belegen, dass die prophylaktische Gabe von Surfactant direkt nach Geburt die Inzidenz von Pneumothoraces und die neonatale Mortalität erheblich reduziert (Speer et al 2013).

Als ultima ratio bei Versagen der konventionellen Beatmung kann die Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung angewendet werden, bei der Atemfrequenzen weit oberhalb der Norm, jedoch mit sehr viel geringeren Atemzugvolumina zur Anwendung kommen. Ziel ist die Verbesserung des Gasaustausches durch den beschleunigten Gasstrom und die damit verbundene gleichmäßigere Ventilation der Lungenabschnitte. Jedoch ist die Überlegenheit dieser Methode in der Literatur umstritten. Zudem berichten einige Autoren von einem vermehrten Auftreten von Hirnblutungen unter HFO-Therapie (AWMF 2009; Hentschel 2010; Sweet et al 2013).

Aufgrund der veränderten intrathorakalen Druckverhältnisse bei manifestem ANS, ist dieses aufgrund der verursachten intrazerebralen Druckschwankungen prädisponierend für das Auftreten einer IVH. Hinzu kommt die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung, welche ihrerseits ein weiterer Risikofaktor für eine Hirnblutung ist (Krediet et al 2006; Kuperman et al 2011; Smit et al 2013).

Im Datenerfassungsbogen wurde mittels der klinischen und radiologischen Diagnosekriterien erfasst, ob ein ANS vorlag und ggf. welchen Grades. Hierbei erfolgte anhand der radiologischen Kriterien nach Couchard et al. eine Einteilung in Grad I-IV. Dokumentiert wurde der im pulmonalen Seitenvergleich und im gesamten zeitlichen Verlauf maximal aufgetretene Grad. Des Weiteren wurde erfasst, ob eine Surfactant-Gabe erfolgte und wie viele Dosen verabreicht wurden.

3.3.4.2 *Pneumothorax*

Als Pneumothorax bezeichnet man eine Luftansammlung zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis der Lunge. Diese führt zu einer Aufhebung des negativen Druckes zwischen Thoraxwand und Lunge, der die Entfaltung der Lunge und damit die Atmung ermöglicht. Im weiteren Verlauf kommt es zum Kollaps des betroffenen Lungenflügels und die Atmung wird zunehmend eingeschränkt.

Bei Frühgeborenen ist die Ursache eines Pneumothoraxes mit 3-14% häufig die maschinelle Beatmung bzw. CPAP-Beatmung (Bhat Yellanthoor et al 2014; Hill et al 1982; Navaei et al 2010; Speer 2013; Wyatt 1995). Durch zu hohe Beatmungsdrücke oder -volumina kann es zur Überbelastung durch Überblähung der terminalen Atemwege und in Folge dessen zum Einreißen der Alveolen kommen. Perivaskulär und peribronchial breitet sich Luft aus; es entsteht ein pulmonales interstitielles Emphysem (PIE). Nun kann es im weiteren Verlauf zum Einreißen der Pleura visceralis oder mediastinalis kommen, wodurch Luft ins Mediastinum und in den Interpleuralspalt eintritt und ein Pneumothorax oder ein Pneumomediastinum entstehen kann (Gortner et al 2012; Hentschel 2010; Wyatt 1995)

Des Weiteren können andere Erkrankungen, wie beispielsweise ein ANS, Pneumonien, eine Lungenhypoplasie, sowie die Wiederbelebung Ursachen eines Lungenemphysems bzw. eines Pneumothoraxes sein (Navaei et al 2010; Hentschel 2010)

Eine schwerwiegende Komplikation ist die Entwicklung eines Spannungspneumothoraxes. Hierbei kommt es aufgrund eines Ventilmechanismus zu einer massiven Luftansammlung im Interpleuralspalt. Durch Mediastinalverlagerung mit Kompression der unversehrten Seite und der Vena cava kann es durch eine schwere Ventilationsstörung schnell zu einer lebensbedrohlichen Situation kommen. Je nach Schweregrad der klinischen Situation muss eine sofortige Entlastung durch eine Thoraxdrainage erfolgen (Hill et al 1982; Wyatt 1995).

Das Auftreten eines Pneumothoraxes führt aufgrund der veränderten intrathorakalen Druckverhältnisse zu einem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen, zum Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes und zu einem verminderten kardialen Output mit Anstieg des systemischen Blutdrucks. Hierdurch kommt es bei Frühgeborenen aufgrund einer unvollständigen Autoregulationsfähigkeit der zerebralen Durchblutung zu einem plötzlichen intrakraniellen Druckanstieg. Dies kann zur Entstehung einer Hirnblutung führen (Bath Yellanthoor et al 2014; Freudenberg 1983; Hill et al 1982; Navaei et al 2010; Wyatt 1995).

Klinisch präsentiert sich ein Pneumothorax durch Tachypnoe und Zyanose, Atemgeräuschdifferenz mit abgeschwächtem oder fehlendem Atemgeräusch auf der betroffenen Seite, Unruhe, fehlende Thoraxexkursion bei Beatmung, großer Bauch mit plötzlich tiefer stehender Leber, leise und eventuell verlagerte Herztöne bis hin zur Entwicklung von Schocksymptomen (Hill et al 1982).

Röntgenologisch präsentiert sich ein Pneumothorax je nach Ausprägungsgrad durch den Nachweis extraalveolärer Luft mit oder ohne Mediastinalverlagerung (Hill et al 1982).

Im Datenerfassungsbogen wurde das Auftreten eines PIE oder eines Pneumothoraxes dokumentiert, wenn anhand der typischen o.g. klinischen und radiologischen Kriterien die entsprechende Diagnose gestellt wurde.

3.3.4.3 Persistierender Ductus arteriosus [Botalli] (PDA)

Der Ductus arteriosus Botalli ist eine physiologische Verbindung zwischen der linken Pulmonalarterie und der Aorta. Er dient im fetalen Kreislauf zusammen mit dem Foramen ovale zur Umgehung der nicht belüfteten Lunge, um das von der Plazenta

über das rechte Herz kommende, sauerstoffreiche Blut weiter in den Körperkreislauf zu leiten (Schneider et al 2006).

Durch die postpartal einsetzende Atmung mit Aufdehnung der Lunge sinkt der hohe pulmonale Druck, was durch eine Umverteilung des Blutvolumens eine zunehmende Durchblutung der Lunge ermöglicht (Mercanti et al 2009).

Mit dem Abklemmen der Nabelschnur sinkt der Spiegel des bisher via Plazenta zugeführten Prostaglandins. Diese Veränderung fungiert zusammen mit der zunehmenden Oxygenierung des Blutes als Trigger für den Verschluss des Ductus arteriosus (Vasokonstriktion). Physiologisch obliteriert der Ductus bei nahezu allen reifen Neugeborenen innerhalb weniger Tage und bleibt strukturell als Ligamentum arteriosum bestehen (Mercanti et al 2009; Robel-Tillig 2010; Schneider et al 2006).

Bei über 30% der Frühgeborenen mit <1500g GG und bei 50-70% der Frühgeborenen mit <1000g GG obliteriert der Ductus nicht innerhalb des physiologischen Zeitfensters und bleibt offen, sodass weiterhin ein Blutfluss zwischen der Aorta und der Pulmonalarterie stattfindet und somit ein links-rechts-Shunt entsteht (AWMF 2011; Mercanti et al 2009; Park et al 2015; Perlman 2009).

Dies führt zu einer pulmonalen Hypertonie mit Lungenstauung und in Folge dessen zu einer respiratorischen Insuffizienz. Die durch die Rezirkulation entstandene Volumenbelastung bedingt zudem eine linksventrikuläre Hypertrophie, welche eine Herzinsuffizienz verursachen kann (Mercanti et al 2009).

In der Diastole werden die abdominalen Organe und die Nieren unzureichend perfundiert, woraus u.a. eine Niereninsuffizienz oder eine NEC resultieren kann (systemische Hypotension) (Mercanti et al 2009).

Aufgrund systemischer Blutdruckschwankungen und vermindertem Perfusionsdruck kann auch die Perfusion des Gehirns beeinträchtigt werden, was das Risiko einer PVL oder IVH steigert (Jaleel et al 2013; Logan et al 2013; Perlman 2009; Schneider et al 2006).

Klinische Zeichen, die auf einen hämodynamisch wirksamen PDA hinweisen können, sind: ein kontinuierliches systolisch-diastolisches Geräusch oder ein systolisches Geräusch, springende periphere Pulse, eine Blutdruckamplitude >35 mmHg, Tachykardie, Tachypnoe, eine Lebervergrößerung und Ödeme (Mercanti et al 2009; Schneider et al 2006).

Die hämodynamische Relevanz eines PDA wird echokardiografisch anhand verschiedener Messungen verifiziert. Es existiert jedoch keine allgemein anerkannte Stadieneinteilung oder Richtlinie bezüglich der Messwerte. Für die Diagnosestellung und Beurteilung einer Therapienotwendigkeit ist auch die Beurteilung der klinischen Kriterien (inkl. Laborparameter – z.B. pro-BNP) miteinzubeziehen (AWMF 2011; Mercanti et al 2009). Vor Therapiebeginn muss ein duktusabhängiges Vitium ausgeschlossen werden (AWMF 2011; Robel-Tillig 2010).

Zunächst erfolgt ein Therapieversuch mit 3 Ibuprofen-Gaben im Abstand von jeweils 24 Stunden. Eine weitere, in Deutschland nicht zugelassene, medikamentöse Therapieoption ist die Gabe von Indometacin, welches jedoch ein breiteres Spektrum an Nebenwirkungen zeigt, als Ibuprofen. Beides sind Hemmer der Cyclooxygenase, was bei erfolgreicher Therapie über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese (PGE₂) und einer damit verbundenen Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen zu einer Vasokonstriktion des Ductus arteriosus führt (AWMF 2011; Mercanti et al 2009; Sweet et al 2013).

Ist die medikamentöse Therapie nicht erfolgreich, oder besteht eine Kontraindikation für die Gabe von Ibuprofen, erfolgt eine chirurgische Therapie in Form eines Ductusclips. Diese Therapieform ist nicht die Methode der ersten Wahl, da sie neben zahlreichen operationsbedingten Nebenwirkungen wie einer sekundären Sepsis, einer Pericardtamponade und der Gefahr eines Pneumothoraxes mit einem höheren Risiko für Langzeiteffekte behaftet ist (Mercanti et al 2009; Sweet et al 2013).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob ein hämodynamisch relevanter Ductus vorlag, und ob eine medikamentöse Therapie oder eine chirurgische Therapie erfolgte. Die Diagnosestellung erfolgte anhand des Auftretens der o.g. klinischen Merkmale eines hämodynamisch relevanten PDA mit Bestätigung durch echokardiografische Befunde.

3.3.4.4 Peri- und intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)

Im Laufe des fetalen Wachstums kommt es im Gehirn zur Bildung eines sehr fragilen Gefäßnetzes, welches für die Versorgung des sich entwickelnden Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen erforderlich ist (Martin 2011). Es entsteht eine unreife, sehr stoffwechselaktive, reich vaskularisierte Schicht neuroepithelialer und glialer

Vorläuferzellen, die Germinalmatrix (Ballabh 2010). Diese befindet sich am Kopf des Nucleus caudatus auf Höhe des Foramen Monroi, an der Unterseite des Ventrikel-Ependyms (Ballabh 2010; Martin 2011; McKechnie et al 2010; Vohr et al 1996).

Die enthaltenen Gefäße sind durch den unreifebedingten Mangel an Perizyten sehr fragil, und sie erhalten durch die gallertartige Konsistenz des umgebenden Gewebes nur eine unzureichende Stütze (Christensen 2010; Morales 1991; Smit et al 2013). Hinzu kommt, dass bei Frühgeborenen die Autoregulation der zerebralen Durchblutung, die als Schutzmechanismus bei Druckschwankungen dient, leicht durch physikalische und metabolische Einflüsse beeinträchtigt wird. Das Netzwerk dünnwandiger Kapillaren ist somit sehr empfindlich gegenüber Hypoxie und Änderungen des Perfusionsdruckes (Hypoperfusion), da diese leicht zur Ruptur der unreifen Gefäße führen und somit bei anschließender Reperfusion/Hyperperfusion eine Hirnblutung auslösen können (Funato et al 1992; Jensen et al 1992; Kuperman et al 2011; Martin 2011; Mohamed et al 2010; Morales 1991; Robel-Tillig 2010; Salafia et al 1995; Vohr et al 1996; Whitelaw 2012).

Die Germinalmatrix ist mit ca. 80% die häufigste Quelle für Hirnblutungen bei sehr unreifen Frühgeborenen (Jensen et al 1992).

Die Blutung kann auf die subependymale Germinalmatrix beschränkt bleiben, aber auch ins Ventrikelsystem rupturieren (Papile et al 1978; Whitelaw 2012).

Die Schädigung der Germinalmatrix beeinträchtigt die Myelinisierung, das Hirnwachstum und die nachfolgende kortikale Entwicklung (Perlman 2009).

Etwa ab Vollendung der 32. SSW setzt ein Involutionsprozess der Germinalmatrix ein. Von nun an stellt der Plexus choroideus eine häufigere Quelle von Hirnblutungen dar (Jensen et al 1992; Papile et al 1978; Perlman 2009).

Das größte Risiko für eine Hirnblutung besteht in den ersten 72 Lebensstunden. In dieser Zeit treten 90% der Blutungen auf, 50% am ersten Lebenstag, gefolgt von 25% am zweiten und 15% am dritten Tag (Deeg et al 1999; Kenet et al 2011; Martin 2011; Papile et al 1978; Vohr et al 1996; Wells et al 1995).

Die Hirnblutung wurde erstmals von Papile et al anhand von cCT-Untersuchungen klassifiziert und in vier Schweregrade eingeteilt (Papile et al 1978).

Bereits seit vielen Jahren wird u.a. aufgrund der Strahlenbelastung allgemein eine sonografische Diagnostik praktiziert. Die ursprüngliche Klassifizierung in vier

Schweregrade gemäß Papile et al wurde jedoch beibehalten und auf sonografische Merkmale übertragen:

- Grad I: subependymale Blutung (Germinalmatrix)
- Grad II: Ventrikeleinbruchblutung ohne Ventrikeldilatation
- Grad III: Ventrikeleinbruchblutung mit Ventrikeldilatation
- Grad IV: Grad I-III mit Einblutung ins Gehirnparenchym

Zusätzlich zu dieser Einteilung entwickelte die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) eine weitere Klassifikation der Hirnblutungen (Deeg et al 1999):

- Grad I: subependymale Blutung
- Grad II: Ventrikelblutung, die <50% des Lumens ausfüllt
- Grad III: Ventrikelblutung, die >50% des Lumens ausfüllt

Die Mortalität steigt mit Zunahme der Schwere einer Hirnblutung und wird in der Literatur bei höhergradigen Blutungen mit einer großen Schwankungsbreite von 40-86% beschrieben (Linder et al 2003; McKechnie et al 2010).

Insbesondere früh auftretende Blutungen können im weiteren Verlauf an Schwere zunehmen und sind mit einer höheren Mortalität behaftet. Dies betrifft häufig die besonders kranken und damit instabilen und intubierten Kinder (Perlman 2009; Wells et al 1995). Frühgeborene, die eine prothrombotische Mutation (z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation) aufweisen, zeigen in einer Studie von Göpel et al ein signifikant niedrigeres Risiko für das Fortschreiten einer Hirnblutung zu einem höheren Ausprägungsgrad (Göpel et al 2001).

Das klinische Bild ist abhängig vom Ausprägungsgrad der Hirnblutung und kann zusätzlich durch eine Sedierung maskiert werden. Niedriggradige Blutungen (Grad I-II nach Papile) zeigen meist keine klinischen Auffälligkeiten. Die Prognose ist hier meist gut und die Wahrscheinlichkeit für neurologische Komplikationen und Spätschäden sehr gering. Höhergradige Blutungen (Grad III-IV) präsentieren sich klinisch sehr variabel. Das Erscheinungsbild erstreckt sich von Apnoen, Bradykardien und unregelmäßiger Atmung über Hyperreflexie oder Hypotonie bis hin zu Krampfanfällen, Paresen und sichtbarer Fontanellenwölbung (Kuperman et al 2013; Martin 2011; McKechnie et al 2010; Papile et al 1978; Robel-Tillig 2010; Whitelaw 2012).

Komplikationen wie wiederholte Blutungen, Krampfleiden, posthämorrhagischer Hydrozephalus, Entwicklungsverzögerung und Zerebralpareesen steigern das Risiko für neurologische Komplikationen und Langzeitfolgen sowie letaler Folgen und verschlechtern die Prognose der betroffenen Frühgeborenen erheblich (McKechnie et al 2010; Mirza et al 2013; Vela-Huerta et al 2009; Wells et al 1995).

Die Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist eine wichtige Differenzialdiagnose der IVH und kann klinisch und sonografisch v.a. im Anfangsstadium oft nicht klar gestellt werden. Diese entsteht aufgrund einer Nekrose der periventrikulären weißen Substanz im Gehirn in Folge eines zerebralen hypoxisch-ischämischen Ereignisses (Shang et al 2015).

Das Risiko einer PVL steigt ebenfalls mit sinkendem Gestationsalter und beträgt bei Frühgeburtlichkeit insgesamt 5-15%. Der Anteil der Kinder, die als Folge einer PVL von neurologischen Defiziten betroffen sind, beträgt 60-90% (Larroque et al 2003; Shang et al 2015; Volpe 1998).

Sonografisch lässt sich zunächst eine periventrikuläre Echogenitätserhöhung feststellen. Im weiteren Verlauf entstehen nach 1-3 Wochen durch den Abbau der Nekrose zahlreiche kleine periventrikuläre Zysten, die nun sonografisch nachweisbar sind, bevor es nach 1-3 Monaten zur Verminderung der weißen Substanz mit Atrophie der Hemisphären und Ventrikeldilatation kommt (Volpe 1998).

Im Datenerfassungsbogen wurde das Auftreten einer Hirnblutung dokumentiert und die Einteilung in die Schweregrade I-IV nach Papile et al angewendet.

Das sonografisch diagnostizierte Auftreten einer PVL wurde ebenfalls erfasst.

3.3.4.5 Posthämorrhagischer Hydrozephalus

Im Anschluss an eine intraventrikuläre Blutung kommt es in 15% der Fälle zu einem posthämorrhagischen Hydrozephalus durch eine Liquorresorptionsstörung. In der Vergangenheit ging man primär von Mikrothromben als Abflusshindernis aus, in den letzten Jahren hat jedoch die These der inflammationsbedingten Verlegung des Ventrikelabflusssystems aufgrund von Vernarbungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Resorptionsstörung führt zu einem Aufstau von Liquor im Ventrikelsystem mit Ventrikeldilatation (Cherian et al 2004; Strahle et al 2012;

Whitelaw et al 2002). Der so entstehende Druck auf die weiße Substanz des Gehirnes kann zu Läsionen führen, die weitere neurologische Komplikationen und Folgeerkrankungen nach sich ziehen (Cherian et al 2004).

Klinisch präsentiert sich ein posthämorrhagischer Hydrozephalus durch progrediente Zunahme des Kopfumfanges und einer gespannten Fontanelle, häufig mit begleitenden neurologischen Auffälligkeiten (Cherian et al 2004; Whitelaw et al 2002).

Das therapeutische Vorgehen richtet sich neben dem Reifegrad des Kindes nach den klinischen (perzentilenschneidendes Kopfwachstum, zunehmende Bradykardien und Apnoen) und sonografischen Befunden (pathologische Flussmuster) und besteht in einer Liquordrainage in Form einer Punktion oder im weiteren Verlauf in Form verschiedener Möglichkeiten der Shunt-Implantation (Inagaki et al 2012; Whitelaw et al 2002; Whitelaw 2012).

Im hier vorliegenden Patientenkollektiv wurde die Diagnose anhand der genannten klinischen und sonografischen Zeichen (Weite der Seitenventrikel $>5\text{mm}$) gestellt und im Datenerfassungsbogen dokumentiert.

3.3.4.6 Zerebrale Anfälle

Das Auftreten zerebraler Anfälle ist ein sehr charakteristisches Merkmal für einen neuronalen Schaden und führt zu veränderten motorischen Bewegungsmustern, sowie zu einer veränderten vegetativen Aktivität. Das Ausmaß der Symptomatik ist verbunden mit dem Grad der Unreife des Kindes und der davon abhängigen Unreife des Gehirns und umso diskreter, je unreifer das Frühgeborene (Perlman et al 1996).

Klinisch kann sich ein zerebraler Anfall durch unspezifische Symptome wie Apnoen, Tachykardie und Blutdruckanstieg, über stereotype Bewegungsmuster wie Kauen, Speicheln, Grimassieren, Schmatzen oder Saugen, langsame Zuckungen bis hin zu generalisierten Krampfanfällen mit tonisch-klonischem Krampfmuster äußern. (AWMF 2012).

Als Ursache eines Anfalls kommen in Frage: eine Asphyxie mit Azidose bzw. die Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, eine intraventrikuläre Blutung, Subarachnoidalblutungen, zerebrale Fehlbildungen, Stoffwechselerkrankungen,

Hypokalzämie, Hypoglykämie, Infektionen (Enzephalitis, Meningitis) oder ein neonatales Entzugssyndrom (Speer 2013).

Bei Frühgeborenen ist die intraventrikuläre Blutung mit 10-35% die häufigste Anfalls-Ursache (Klebermass-Schrehof et al 2010, S. 503). In 5-10% der Fälle einer IVH Grad III-IV kommt es zu Krampfanfällen in der Perinatalzeit (Kuperman et al 2013).

Das therapeutische Vorgehen richtet sich zunächst nach der Grunderkrankung. Bei Fortbestehen der Krämpfe werden im weiteren Verlauf intravenös Antikonvulsiva verabreicht, um den Krampfanfall zu durchbrechen, da wiederholte Anfälle zu Schäden des Gehirns führen (AWMF 2012).

Das Auftreten eines Krampfanfalles wurde anhand der klinischen Diagnose im Datenerfassungsbogen dokumentiert.

3.3.4.7 Infektionen

3.3.4.7.1 Konnatale Pneumonie

Die kongenitale Pneumonie ist eine intrauterin oder während des Geburtsvorganges erworbene Infektion der Lunge. Die Keimeinschwemmung in die Lunge erfolgt entweder hämatogen bei systemischer maternaler Infektion über die Plazenta oder aufgrund einer Infektion des Fruchtwassers durch aufsteigende Keime im Rahmen eines AIS, sowie durch Aufnahme von Keimen aus dem Geburtstrakt während des Geburtsvorganges. Besonders häufig sind B-Streptokokken und E.coli als verursachende Keime, jedoch auch zahlreiche weitere gram-positive und -negative Bakterien und Viren (Nissen 2007).

Klinisch präsentiert sich eine konnatale Pneumonie innerhalb der ersten 72 Lebensstunden mit Symptomen einer neonatalen Atemstörung wie Tachypnoe, erhöhtem O₂-Bedarf, inspiratorischen Einziehungen, expiratorischem Stöhnen und Nasenflügeln (Gortner et al 2012; Nissen 2007). Laborchemisch können sich erhöhte Entzündungsparameter wie CRP, eine Leukozytose oder Leukopenie zeigen. Röntgenologisch können in der Thoraxaufnahme streifig-fleckige Infiltrate sowie ein Aerobronchogramm sichtbar sein (Nissen 2007).

Frühgeborene sind aufgrund der noch nicht abgeschlossenen immunologischen Kompetenz der lokalen Abwehrmechanismen der Lunge wie die Produktion

ausreichender Mengen an phagozytierenden Zellen, Lysozym oder IgA besonders betroffen. Daher kann sich eine lokale Infektion in Form einer Pneumonie im weiteren Verlauf schnell zu einer systemischen Infektion ausweiten und in eine Sepsis übergehen (Schulze 2010).

Therapeutisch wird zunächst mit Breitbandantibiotika behandelt; bei positivem Erregernachweis wird die Therapie ggf. antibiogrammgerecht angepasst.

Im Datenerfassungsbogen wurde bei Vorliegen eines entsprechenden klinischen Bildes mit Tachypnoe in den ersten 72 Lebensstunden eine konnatale Pneumonie dokumentiert. Des Weiteren wurde auch ein positiver Keimnachweis aus dem Trachealsekret samt Erreger erfasst.

3.3.4.7.2 Konnatale Sepsis

Die konnatale Sepsis ist eine systemische Entzündungsreaktion des Körpers in Folge einer intrauterin erworbenen Infektion, die sich innerhalb der ersten 72 Lebensstunden klinisch manifestiert (early onset sepsis) (Berner et al 2012; Stoll et al 2003). Sehr häufig ist eine konnatale Sepsis mit dem Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges im Rahmen eines AIS assoziiert. Im weiteren Verlauf kann es zum Auftreten eines septischen Schocks mit Thrombozytopenie, DIC und Petechien kommen (Berner et al 2012; Gortner et al 2011). Darüber hinaus prädisponiert eine konnatale Sepsis für das Auftreten einer IVH sowie einer PVL und ist in Abhängigkeit vom GA mit einer Mortalität von bis zu 90% behaftet. Somit ist die Sepsis ein großer Risikofaktor für Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen (Garnier et al 2004; Gortner et al 2011; Nissen 2007; Patel et al 2015; Stoll et al 2003; Tröger et al 2014).

Die Therapie besteht nach Abnahme der Blutkulturen auch hier aus einer initialen Gabe von Breitspektrumantibiotika mit Umstellung auf erregerspezifische Antibiotika nach erfolgreichem mikrobiologischen Keimnachweis. Begleitend erfolgen ggf. Beatmung und Kreislaufstabilisierung.

Im Datenerfassungsbogen wurde eine konnatale Sepsis dokumentiert, wenn sich innerhalb der ersten 72 Lebensstunden eine positive Blutkultur, sowie ein CRP-Wert >10 mg/l, eine Leukozytose oder Leukopenie und eine IT-Ratio $>0,2$ (immature over total neutrophils: Stabkernige/Gesamtneutrophile) zeigten. Zusätzlich musste mindestens eines der folgenden klinischen Zeichen vorliegen: Blässe, graues

Hautkolorit, reduzierte Mikrozirkulation mit Rekapillarisierungszeit >2 Sekunden, arterielle Hypotension, Tachypnoe (>60/min), Dyspnoe mit Retraktionen, Nasenflügeln, Knorksen, Apnoen, $\text{FiO}_2 > 0,21$, respiratorische Insuffizienz, muskulärer Hypotonus, Hyperexzitabilität, Irritabilität oder Lethargie.

Bei positiver Blutkultur wurde darüber hinaus der entsprechende Erreger dokumentiert. Ebenso wurden der höchste CRP-Wert in den ersten 72 Lebensstunden und die Dauer der CRP-Erhöhung, die maximale IT-Ratio, sowie die systemische Gabe einer antibiotischen Therapie erfasst.

3.3.4.8 *Retinopathia praematurorum*

Die Retinopathia praematurorum (ROP) ist eine Erkrankung der kindlichen Netzhaut und betrifft ausschließlich Frühgeborene. Fast die Hälfte aller Kinder mit einem GG <1000g sind betroffen und ca. 10% mit einem GG <1750g (Speer 2013).

Die Hauptrisikofaktoren sind: niedriges Geburtsgewicht und niedriges Gestationsalter; sie verhalten sich umgekehrt proportional zu Inzidenz und Schweregrad (Heckmann 2008; Hübler et al 2010).

Bei einer vorzeitigen Geburt ist die retinale Gefäßausbildung noch nicht abgeschlossen und wird durch die postpartal veränderten Sauerstoffbedingungen empfindlich gestört. Es kommt bereits durch die Sauerstoffkonzentration der Raumluft zu einer Hyperoxie der Retina. Durch supportive Versorgung mit Sauerstoff bei Atemnot oder maschineller Beatmung wird die Hyperoxie der Retina weiter verstärkt (Speer 2013; Sweet et al 2013).

Die Hyperoxie bewirkt eine Supprimierung der VEGF-Expression. Dies stoppt das Gefäßwachstum. Darüber hinaus bilden sich bereits vorhandene Gefäße teilweise zurück. Durch die Apoptose von Endothelzellen der Gefäße kommt es zu einer Vasoobliteration. Diese Obliteration führt bei der sich weiter entwickelnden Retina aufgrund des zunehmenden Metabolismus zu einer Hypoxie. Hierdurch wird die VEGF-Produktion im weiteren Verlauf wiederum angeregt (Heckermann 2008).

Nun kommt es zu einer überschießenden Neovaskularisierung der Retina, die sekundär Traktionen und letztlich eine Netzhautablösung zur Folge haben kann (Heckmann 2008; Käsmann-Kellner et al 2012).

Zudem können weitere Ereignisse, die zu einer retinalen Minderperfusion oder einer retinalen Hyperoxie führen, zur Pathogenese einer ROP beitragen. Hierzu gehören eine Hypotension, rezidivierende Apnoen, die IVH, ein PDA und starke Schwankungen der Sauerstoffsättigung des Blutes (Speer 2013; Sweet et al 2013).

Die Einteilung der ROP erfolgt in fünf Schweregrade anhand der *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (Classification 2005):

- Grad I: Ausbildung einer dünnen, scharf begrenzten weißen Demarkationslinie, die die peripherere avaskuläre Retina von der zentralen vaskularisierten Retina separiert
- Grad II: prominente Leiste im Bereich der Demarkationslinie mit zunehmender Ausdehnung in Breite und Höhe; die Leiste kann sich von weißlich nach rötlich färben und retinale Gefäße können einsprossen; kleine Konglomerate aus vaskulärem Gewebe liegen auf der Oberfläche der Retina („Popcorn“ genannt)
- Grad III: extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen oder Neovaskularisation, ausgehend von der prominenten Leiste mit Ausdehnung bis in den Glaskörper; Unterscheidung in milde, moderate oder schwere Ausprägung, je nach Grad der Infiltration des extraretinalen Gewebes in den Glaskörper
- Grad IV: partielle traktive Abscherung der Netzhaut; Unterteilung in eine Form mit oder ohne Makulabeteiligung; Ausmaß abhängig vom Grad der Kontraktion
- Grad V: komplette traktive Netzhautabhebung in Form eines zentralen Netzhauttrichters; gelegentlich exsudative Form

Therapeutisch besteht bei Stadium I und II meist kein Interventionsbedarf, da es häufig zu einer spontanen Regression durch Involutionsprozesse kommt. Ab Stadium III besteht die Möglichkeit einer Kryotherapie oder einer Laserbehandlung zur Koagulation der Gefäßproliferationen. Ein neuerer Therapieansatz besteht in der intravitrealen Applikation von VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab), welche die Inhibierung der überschießenden Neovaskularisation zum Ziel hat. Eine schwere ROP des Stadiums IV-V ist bei Kindern mit einem GG von <1000g mit einem Erblindungsrisiko von 2%, bei einem GG <750g von 5-9% behaftet. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für weitere Erkrankungen des Auges wie Myopie, Strabismus, Refraktionsanomalien und Makulahypoplasie (Classification 2005; Speer 2013; Heckmann 2008).

Im Datenerfassungsbogen wurde der maximale Ausprägungsgrad dokumentiert, sofern ein Kind im Verlauf des stationären Aufenthaltes an einer ROP erkrankte. Der Ausprägungsgrad wurde anhand der genannten Einteilung von spezialisierten Augenärzten ermittelt.

3.3.4.9 *Nekrotisierende Enterokolitis*

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine entzündliche Darmerkrankung, die in 90% der Fälle Frühgeborene betrifft. Sie ist die häufigste akute gastrointestinale Erkrankung Früh- und Neugeborener (Morgan et al 2011; Richter et al 1993). Die NEC tritt bei etwa 15% der Frühgeborenen mit einem GG <1500g im durchschnittlichen Alter von 14-21 Tagen auf und ist mit einem Mortalitätsrisiko von 5-30 % behaftet. Die Angaben hierzu variieren bei verschiedenen Autoren erheblich (AWMF 2010; Berman et al 2011; Kim 2014).

Zu den bekannten Ursachen dieser Darmentzündung gehört eine hypoxisch, ischämisch oder toxisch bedingte Schädigung der Darmwand, sowie eine bakterielle Fehl- bzw. Überbesiedelung des Magen-Darm-Traktes bei unreifer immunologischer Abwehr mit noch nicht voll funktionsfähiger intestinaler Barrierefunktion (Berman et al 2011; Kim 2014). Die pathogenen Bakterien zersetzen die Nahrungsbestandteile, was zu einer Gasentwicklung im Darm führt und die Darmschlingen dilatiert. Des Weiteren lagern sich die Bakterien an der Darmwand an und arodieren diese. Die entstehenden Gase lagern sich perlschnurartig in Blasen innerhalb der Darmschleimhaut an (Pneumatosis intestinalis). Dies kann zur Nekrose und Perforation der Darmwand mit Durchwanderungsperitonitis, sowie in Folge zur systemischen Ausbreitung der Entzündung führen (Berman et al 2011; Morgan et al 2011; Richter et al 1993; Speer 2013).

Klinisch äußert sich eine NEC durch abdominelle Distension und vermehrter oder vermehrt galliger Magenreste, sowie blutigen Stühlen. Hinzu können allgemeine Symptome einer systemischen Infektion wie Tachykardie, Temperaturinstabilität und ein blasses oder marmoriertes Hautkolorit kommen (Berman et al 2011; Richter et al 1993).

Die Diagnostik erfolgt sonografisch (verdickte Darmwände, dilatierte Darmschlingen, intramurale Luftansammlung) oder röntgenologisch (Pneumatosis intestinalis, Luft im Pfortadersystem, freie Luft im Abdomen) (Berman et al 2011; Richter et al 1993; Segerer 2010).

In 20-50% der Fälle ist bei Versagen der konservativen Therapie (antibiotische Therapie; orale Nahrungskarenz, Magenablaufsonde) eine operative Therapie in

Form einer Resektion der betroffenen Darmabschnitte erforderlich (Berman et al 2011; Segerer 2010).

Neben den Folgen eines operativen Eingriffs (Kurzdarmsyndrom, Bridenileus, Strikturen, Stenosen) gehören zu den Langzeitfolgen Wachstumsstörungen, sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Defizite (AWMF 2010; Berman et al 2011; Kim 2014; Meyer et al 2013).

Der Ernährung mit Muttermilch wird ein präventiver Charakter zugesprochen, da das Kind hierdurch zum einen IgA erhält, sowie Lysozym, Laktoferrin und Makrophagen, die durch jeweils unterschiedliche Mechanismen eine antibakterielle und antivirale Wirkung aufweisen (Dockter et al 2012; Kim 2014; Koletzko 2013; Morgan et al 2011; Richter et al 1993).

Die klinische Einteilung der NEC erfolgt nach der modifizierten Bell-Klassifikation (Bell et al 1978; Walsh et al 1986) in drei Stadien:

- Stadium I (vermutete NEC): Temperaturinstabilität; Apnoen; Bradykardien; Lethargie; Magenreste; Erbrechen; okkulte rektale Blutungen; geringgradige abdominelle Distension; geringe Dilatation und/oder geringgradiger Ileus als radiologische Zeichen
- Stadium IIa (manifeste NEC, wenig krank): wie Stadium I; zusätzlich fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen, Pneumatosis intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
- Stadium IIb (manifeste NEC, mäßig krank): wie Stadium IIa; zusätzlich milde metabolische Azidose; evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand; evtl. Resistenz im Rechten Unterbauch; portalvenöses Gas als zusätzliches radiologisches Zeichen
- Stadium III (fortgeschrittene NEC, schwer krank): wie Stadium I/II, zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose; Sepsis mit Hypotension, DIC, Schock und Bradykardie; generalisierte Peritonitis; hochgradige abdominelle Distension und Verfärbung; Ascites und Pneumoperitoneum als zusätzliche radiologische Zeichen.

Im Datenerfassungsbogen wurde anhand der Kriterien der Stadieneinteilung nach Bell et al. das Auftreten einer NEC dokumentiert und erfasst, ob eine chirurgische Therapie erfolgte.

3.3.4.10 *Bronchopulmonale Dysplasie*

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische Erkrankung der Lunge, die vorwiegend Frühgeborene betrifft. Zugrunde liegt eine durch entzündliche Vorgänge hervorgerufene dauerhafte Schädigung des Lungengewebes mit verminderter Alveolarisierung, abnormer kapillärer Morphologie und verminderter Vaskularisierung. Die Angaben der Inzidenz der BPD bei Frühgeborenen mit einem GA <32 vollendeten SSW in der Literatur variieren zwischen 12 und 32%. GA und GG, insbesondere unterhalb der 10. Perzentile (SGA), korrelieren umgekehrt proportional mit der Inzidenz und der Schwere einer BPD (AWMF 2009; Coalson 2006; Gortner et al 2010; Gortner et al 2011; Gortner et al 2011 [MOSAIC]; Hummler et al 2002; Trembath et al 2012).

Haupttrisikofaktoren für die Entstehung einer BPD sind neben der Frühgeburtlichkeit per se die Chorioamnionitis (entzündungsbedingte Schädigung der Alveolen und Kapillaren), das ANS, Volumen- und Barotraumata der strukturell und funktionell unreifen Lunge durch Beatmung und Reanimation, sowie die direkte Sauerstofftoxizität (Coalson 2006; Kramer et al 2007; Trembath et al 2012). Es resultiert ein Wachstumsstillstand und eine Überblähung der Alveolen, sowie eine interstitielle Lungenfibrose mit Atelektasen und Emphysem (Kramer et al 2007; Miller et al 2008).

Langfristig sind sowohl pulmonale als auch extrapulmonale Morbidität erhöht (Hummler et al 2002; Kramer et al 2007).

Klinisch äußert sich eine BPD durch die Notwendigkeit einer Langzeitbeatmung mit erschwelter Entwöhnung vom Respirator, sowie anschließend durch Symptome eines ANS wie Atemnot mit Tachypnoe, Einziehungen und protrahiertem Sauerstoffbedarf. Des Weiteren sind charakteristische röntgenologische Veränderungen der Lungen erkennbar. Es finden sich sowohl überblähte als auch dystelektatische Anteile nebeneinander, sowie Emphysemlasen und ein interstitielles Ödem (Gortner et al 2012; Rüdiger 2010; Speer 2013).

Entscheidend für die Diagnosestellung ist ein Sauerstoffbedarf (FiO_2) von mindestens 0,21 bis zum 28. Lebenstag oder darüber hinaus und die Unfähigkeit, im Alter von 36 Wochen p.c. bei normaler O_2 -Raumkonzentration eine Sauerstoffsättigung von mindestens 90% zu halten (Trembath et al 2012).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach einem O₂-Auslassversuch anhand des O₂-Bedarfs am 28. Lebenstag bzw. im Alter von 36 Wochen p.c. (Speer 2013; Trembath et al 2012):

- Stadium I: milde BPD; O₂-Bedarf am 28. LT, aber kein O₂-Bedarf mit 36+0 SSW
- Stadium II: moderate BPD; O₂-Bedarf <30% mit 36+0 SSW
- Stadium III: schwere BPD; O₂-Bedarf > 30% mit 36+0 SSW oder Beatmung/CPAP

Neben der Gabe von Sauerstoff zur Behandlung der chronischen Hypoxämie, besteht die Behandlung primär aus der systemischen Gabe von Kortikosteroiden, sowie ggf. inhalativer β -Sympathomimetika und Schleifendiuretika (AWMF 2009; Hummler et al 2002; Rüdiger 2010).

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob bis zum Zeitpunkt der Entlassung die Diagnose einer BPD gestellt wurde. Im Rahmen dessen wurde zusätzlich der Sauerstoffbedarf (FiO₂) am 28. Lebenstag dokumentiert. Im Falle des Auftretens einer BPD wurde auch der maximale Ausprägungsgrad (I-III) anhand der genannten Stadieneinteilung erfasst.

3.3.5 Mortalität

Im Datenerfassungsbogen wurde dokumentiert, ob das Kind während des Krankenhausaufenthaltes verstarb, ggf. auch die Todesursache.

3.3.6 Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes/NICU-Aufenthaltes

Im Datenerfassungsbogen wurde die gesamte NICU-Aufenthaltsdauer des Kindes bis zum Tag der Entlassung, bis zur Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder bis zum Eintritt des Todes in Tagen dokumentiert.

3.4 Statistik

Der ausgewertete Datenpool umfasste 765 Datensätze mit den beschriebenen Parametern Frühgeborener mit einem GA von <32 vollendeten SSW und ihrer Mütter.

Die Primärdaten wurden zunächst tabellarisch mithilfe des Programms Excel erfasst. Die statistische Auswertung wurde mittels IBM SPSS Statistics 20 durchgeführt. Zunächst wurden zur deskriptiven Darstellung zu den jeweiligen qualitativen Merkmalen Häufigkeitstabellen erstellt und die einzelnen Faktoren mit dem Auftreten von Hirnblutungen in Verbindung gesetzt, um verschiedene Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen zu bestimmen. Für die quantitativen Merkmale wurden jeweils Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Zur Differenzierung zwischen signifikanten und nicht signifikanten Faktoren wurde der p-Wert anhand von Kreuztabellen und Chi²-Test (bzw. exakter Test nach Fisher), U-Test nach Mann und Whitney, sowie T-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben ermittelt.

Zur Bestimmung der Assoziation der verschiedenen Faktoren mit dem Auftreten von Hirnblutungen wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Des Weiteren wurde zur Abschätzung des Risikos aus dem Regressionskoeffizienten Odds Ratios berechnet.

Als signifikant galten p-Werte von $\leq 0,05$. Dies wurde weiter unterschieden in sehr signifikant bei p-Werten $\leq 0,01$ und in hoch signifikant bei p-Werten $\leq 0,001$.

4 ERGEBNISSE

4.1 Mütterliche Daten

4.1.1 Erkrankungen der Mütter

4.1.1.1 Mütterliche Infektion (AIS und VBS)

Zur Beurteilung des Einflusses einer mütterlichen Infektion auf das Auftreten einer Hirnblutung wurden ein gesichertes Amnioninfektionssyndrom sowie der vorzeitige Blasensprung als Hinweis auf eine Infektion gemeinsam als Faktor „infection perinatal“ erfasst. Die Inzidenz lag bei 77,9 % (n=596).

Bei 142 Kindern (23,8%) trat bei gleichzeitigem Vorliegen einer mütterlichen Infektion eine Hirnblutung auf: Dem gegenüber hatten in der Gruppe der Kinder ohne mütterliche Infektion (n=169) 35 Kinder eine IVH (20%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,23$).

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Gestationsalters konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer IVH bei gleichzeitigem Auftreten einer mütterlichen Infektion aufgezeigt werden (Exakter Test nach Fisher: $p=0,230$).

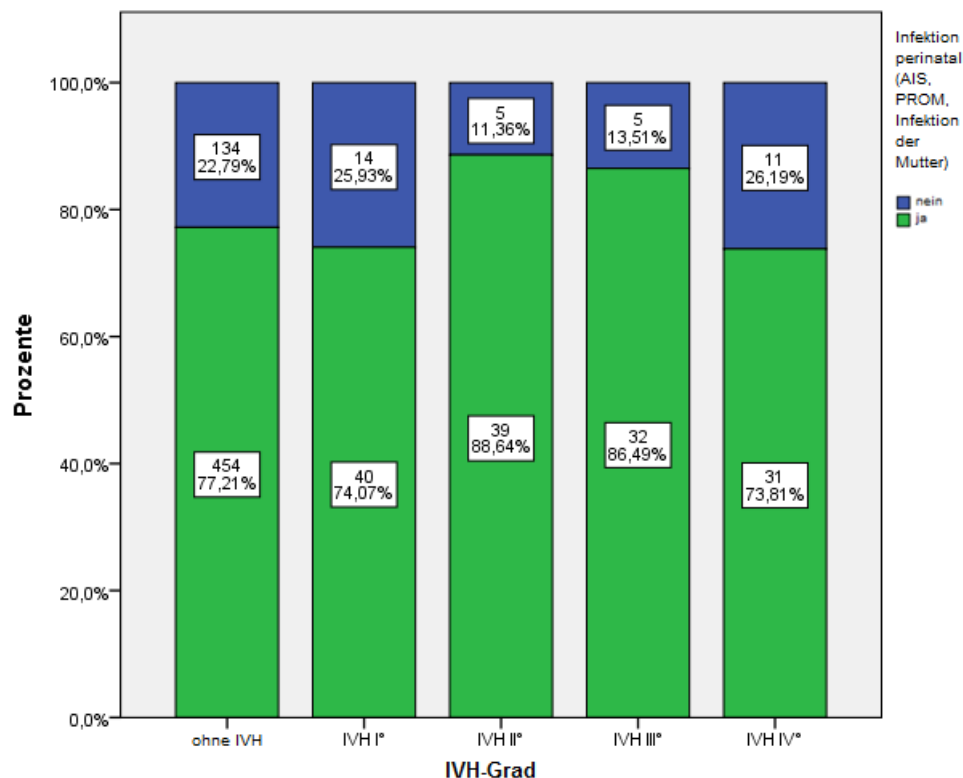


Abbildung 1: Mütterliche Infektionen (AIS und VBS) und IVH-Grade

4.1.1.2 Präeklampsie/HELLP

Im vorliegenden Patientenkollektiv kam es zu 134 Fällen von Präeklampsie oder HELLP, was einer Inzidenz von 18,04% entspricht. Innerhalb dieser Gruppe waren 28 Kinder (20,9%) von einer Hirnblutung betroffen, gegenüber 143 Kindern (24,1%), die ohne Vorliegen von Präeklampsie oder HELLP eine Hirnblutung hatten. Auch unter Berücksichtigung des Gestationsalters konnte im Chi-Quadrat-Test mit $p=0,253$ kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

4.1.2 Pharmakologische Therapie der Mutter

4.1.2.1 Lungenreifeinduktion

Bei 571 Kindern wurde eine Lungenreifeinduktion durchgeführt (85,5%), wobei ältere Kinder signifikant häufiger eine Behandlung erhielten (Zusammenhang linear-mit-linear: $p=0,044$).

Innerhalb der Gruppe von Kindern, die eine Lungenreifung erhielten, entwickelten 123 Kinder eine IVH (21,5%), gegenüber 39 Kindern mit IVH (40,2%), die keine Lungenreifung erhielten. Dieser Unterschied war in der Gruppe der Kinder $<27+6$ SSW statistisch hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,002$). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenreifung und dem reduzierten Risiko einer IVH.

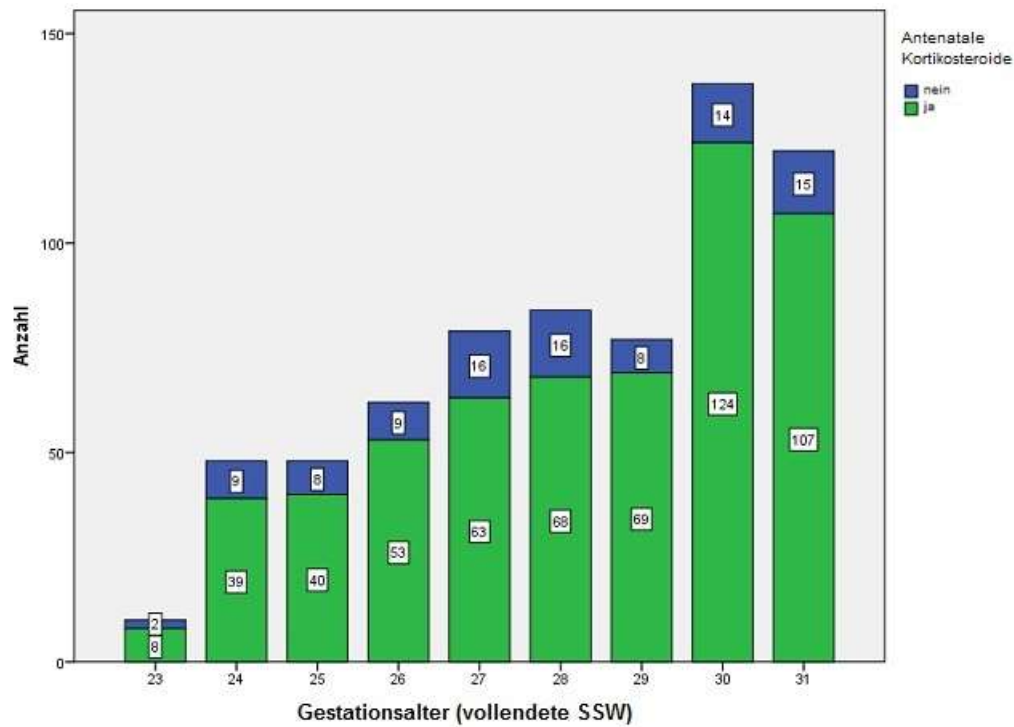


Abbildung 2: Lungenreifeinduktion (antenatale Kortikosteroide) und GA in Wochen

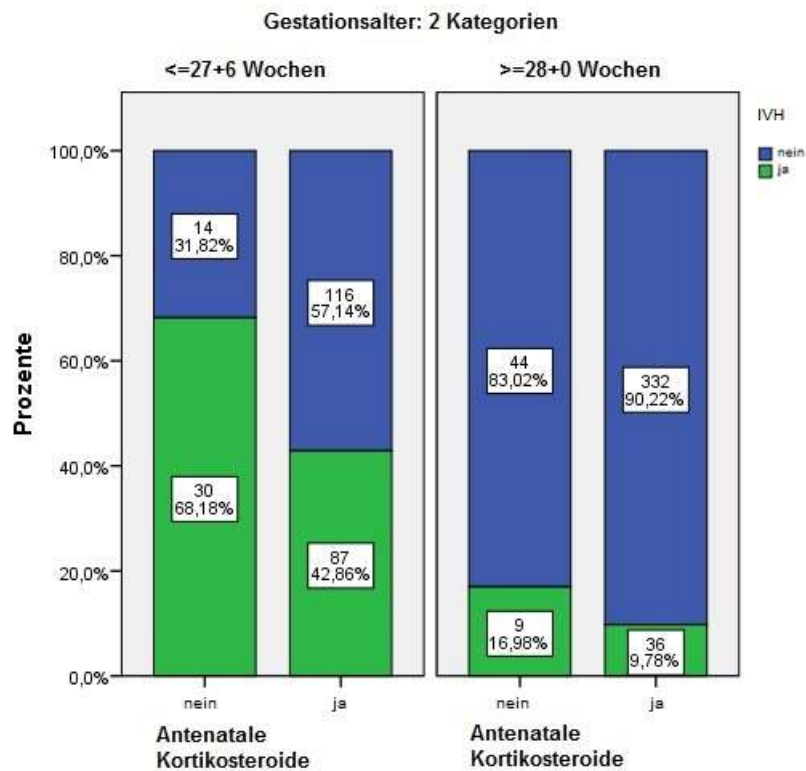


Abbildung 3: Lungenreifeinduktion; Gestationsalter <28 vollendete SSW / >28 SSW und IVH

4.1.2.2 Tokolyse

Bei 500 (70,3%) der Schwangerschaften wurde eine Tokolyse durchgeführt. In dieser Gruppe kam es zu 122 Fällen (24,4%) einer IVH. In der Gruppe der Kinder, deren Mütter keine Tokolyse erhielten, entwickelten 41 Kinder (19,4%) eine Hirnblutung. Dieser Unterschied zeigte sich in der statistischen Untersuchung als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,089$).

4.1.3 Entbindungsmodus

Der häufigste Entbindungsmodus im vorliegenden Patientenkollektiv war mit 49,8% ($n=381$) die Sectio caesarea am wehenfreien Uterus, gefolgt von der Entbindung per sectionem nach dem Einsetzen der Wehentätigkeit mit 37,9% ($n= 290$). Die vaginale Entbindung nahm mit 6,7% ($n=51$) nur einen sehr geringen Anteil ein. In 43 Fällen wurde der Geburtsmodus nicht eindeutig dokumentiert.

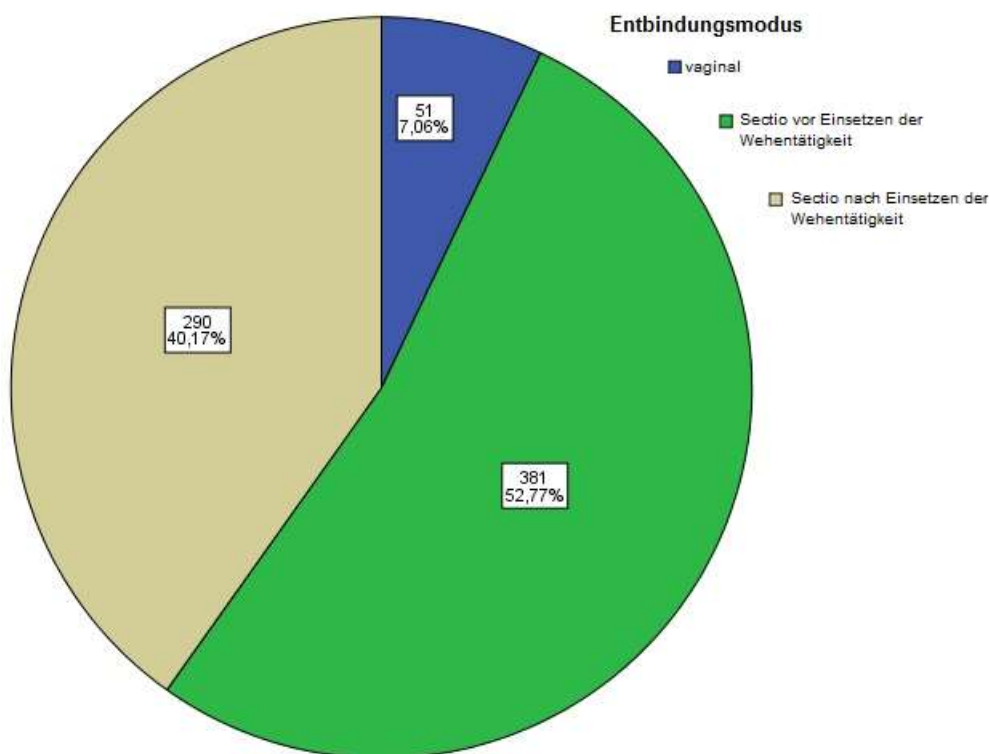


Abbildung 4: Entbindungsmodus Häufigkeiten

In der Gruppe der Kinder, die mittels elektiver Sectio entbunden wurden, entwickelten 77 Kinder (20,2%), nach Sectio mit Wehentätigkeit 79 (27,2%) und nach vaginaler Entbindung 16 Kinder (31,4%) eine IVH. In der statistischen Analyse zeigte sich eine protektive Wirkung der frühzeitigen elektiven Sectio in Bezug auf das Auftreten einer IVH mit einer Signifikanz von $p=0,01$ (exakter Test nach Fisher). Nach Differenzierung der verschiedenen IVH-Grade war keine Signifikanz mehr nachweisbar.

Unter Berücksichtigung des Gestationsalters bzw. des Geburtsgewichtes zeigte sich wiederum ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer IVH, insbesondere bei den Frühgeborenen $<27+6$ SSW (exakter Test nach Fisher: $p=0,002$) bzw. ≤ 999 g GG (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$).

Ein Zusammenhang zwischen Gestationsalter und dem Geburtsmodus konnte nicht aufgezeigt werden (exakter Test nach Fisher: $p=0,096$).

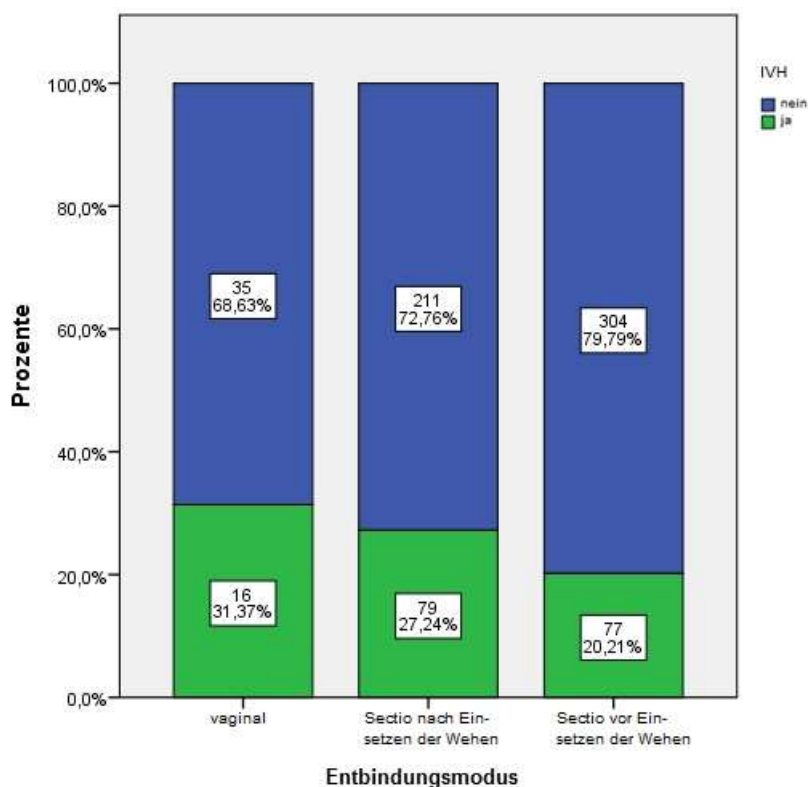


Abbildung 5: Entbindungsmodus und IVH

4.2 Neonatale Daten

4.2.1 Neonatale Variablen

4.2.1.1 IVH

Im vorliegenden Patientenkollektiv erlitten 177 Kinder (23,14 %) eine Hirnblutung. Die IVH Grad I war mit 30,51 % (n=54) am häufigsten vertreten.

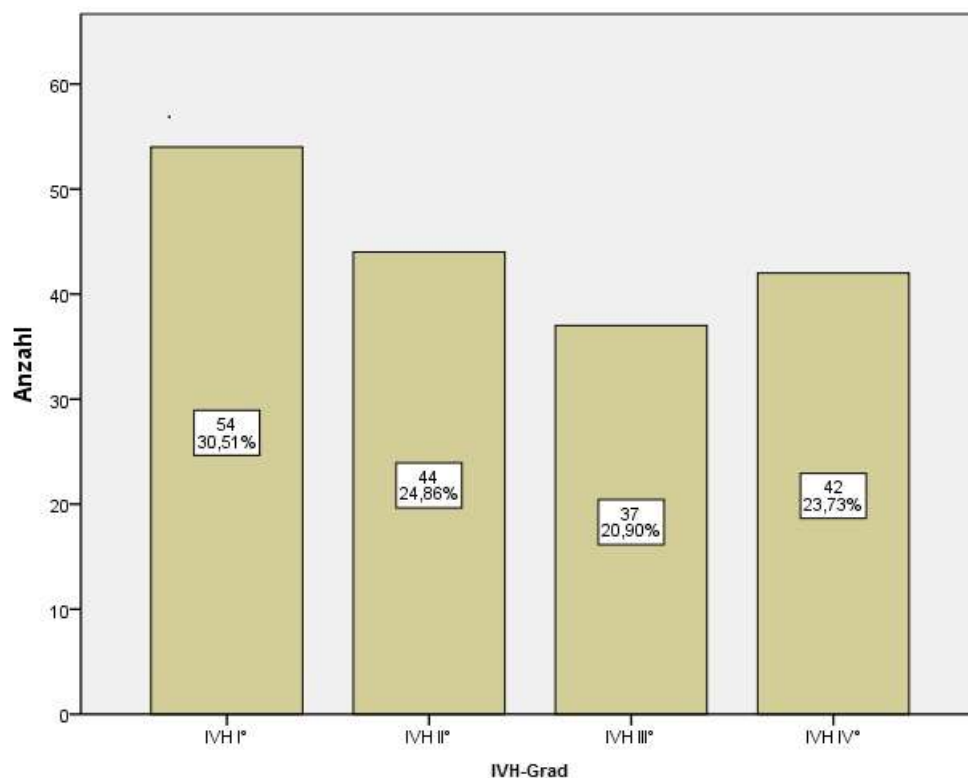


Abbildung 6: IVH-Grade Häufigkeiten

4.2.1.2 Mehrlingsgravidität

Im Gesamtkollektiv sind 34,1% der Kinder Mehrlinge (n=261). Von diesen erlitten 62 Kinder eine Hirnblutung Grad I-IV (23,75%). In der Gruppe der Einlinge waren es 115 Kinder (22,82%).

Es zeigte sich auch unter Berücksichtigung des Geschlechts keine signifikante Häufung einer IVH bei Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen (exakter Test nach Fisher: $p=0,418$).

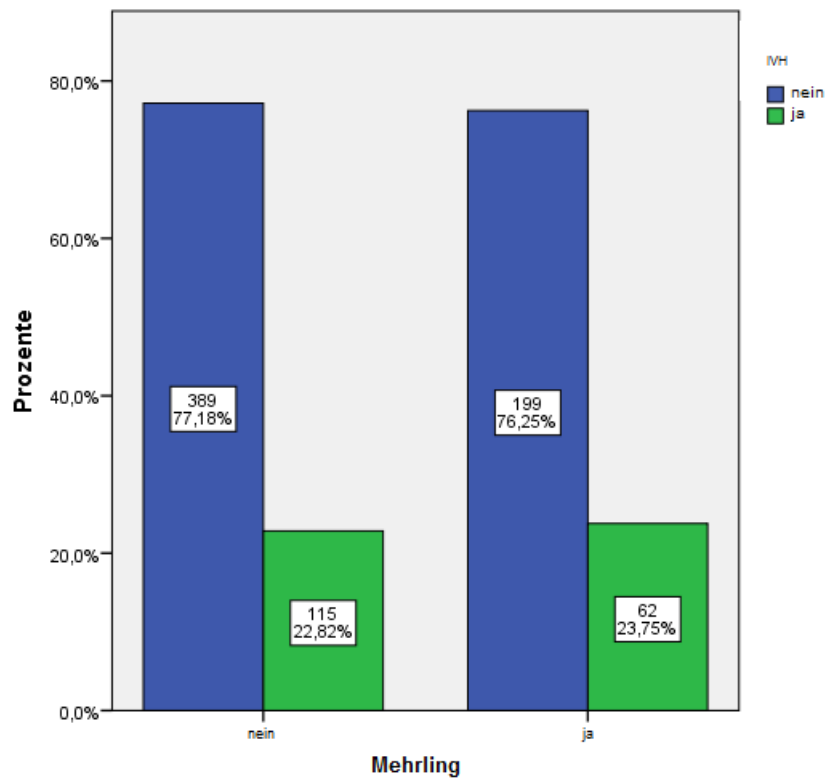


Abbildung 7: Mehrlinge und IVH

4.2.1.3 Gestationsalter

Der Mittelwert des Gestationsalters im Gesamtkollektiv lag bei 28,66 Wochen mit einem Minimum bei 23+3 SSW und einem Maximum bei 31+6 SSW. In der Gruppe der Kinder >28 SSW traten 52 Fälle einer IVH auf (10,7%) und in der Gruppe <27+6 SSW waren es 125 Fälle von IVH (44,8%).

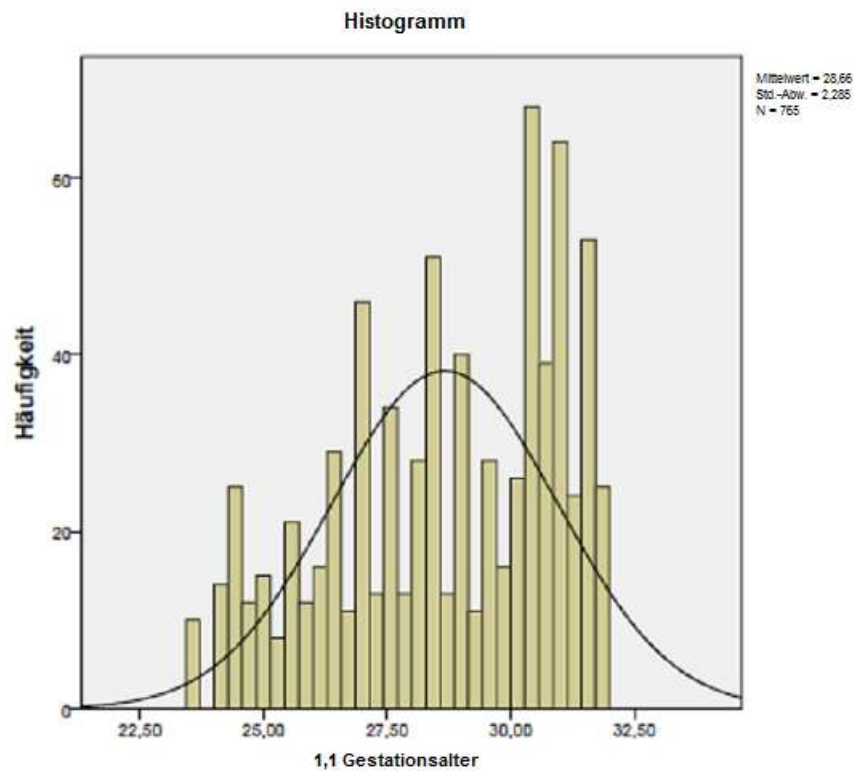


Abbildung 8: Gestationsalter Häufigkeitsverteilung

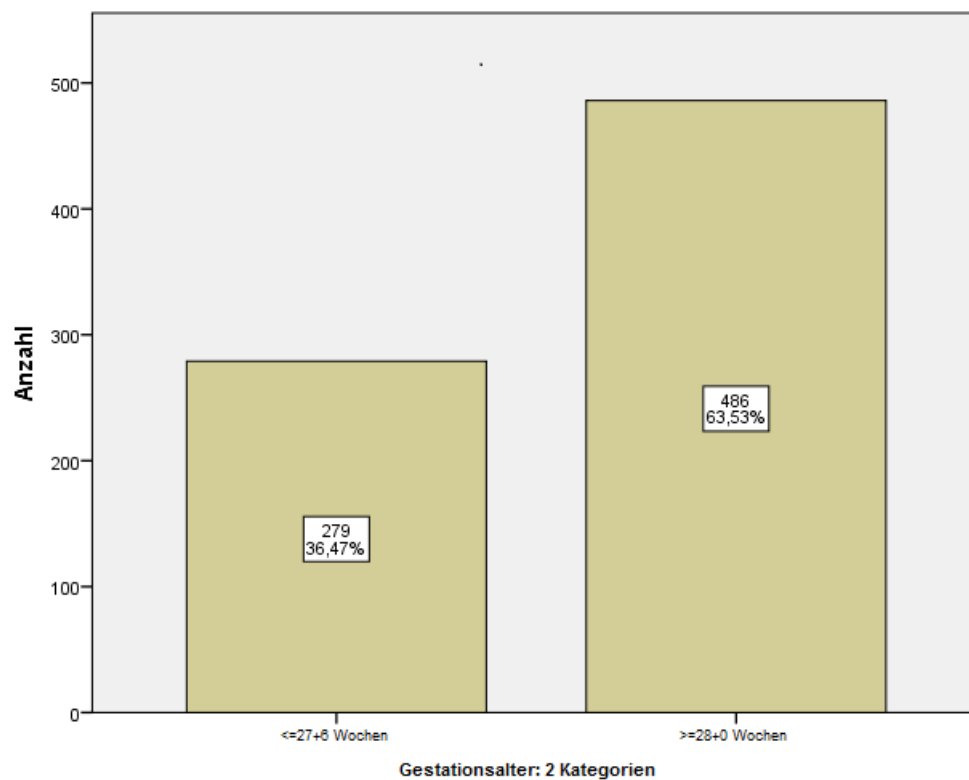


Abbildung 9: Gestationsalter in zwei Gruppen

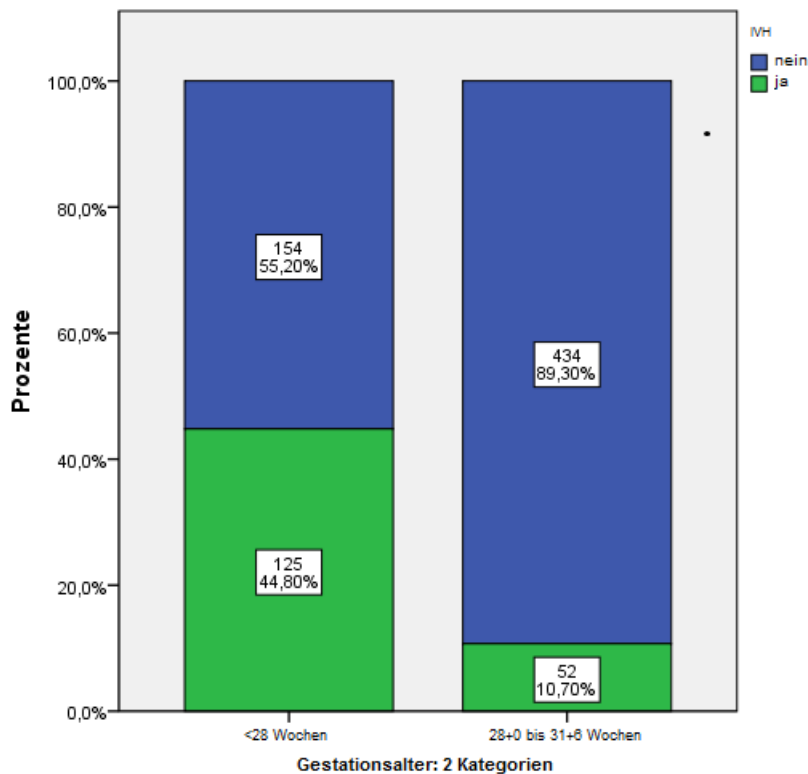


Abbildung10: Gestationsalter in Gruppen und IVH

In der statistischen Analyse zeigte sich beim Auftreten einer IVH ein signifikant niedrigerer Mittelwert (T-Test für Mittelwertgleichheit: $p=0,000$) des Gestationsalters von 27,05 SSW (Standardabweichung 2,07698 Wochen) im Vergleich zu Kindern ohne IVH mit einem Mittelwert von 29,15 SSW (Standardabweichung 2,11659 Wochen). Des Weiteren erlitten die jüngeren Kinder signifikant häufiger schwere Hirnblutungen als die älteren Kinder ($p=0,000$ im χ^2 -Test). In Kombination mit dem Geschlecht zeigte sich hierbei keine Signifikanz (χ^2 -Test: $p=0,320$).

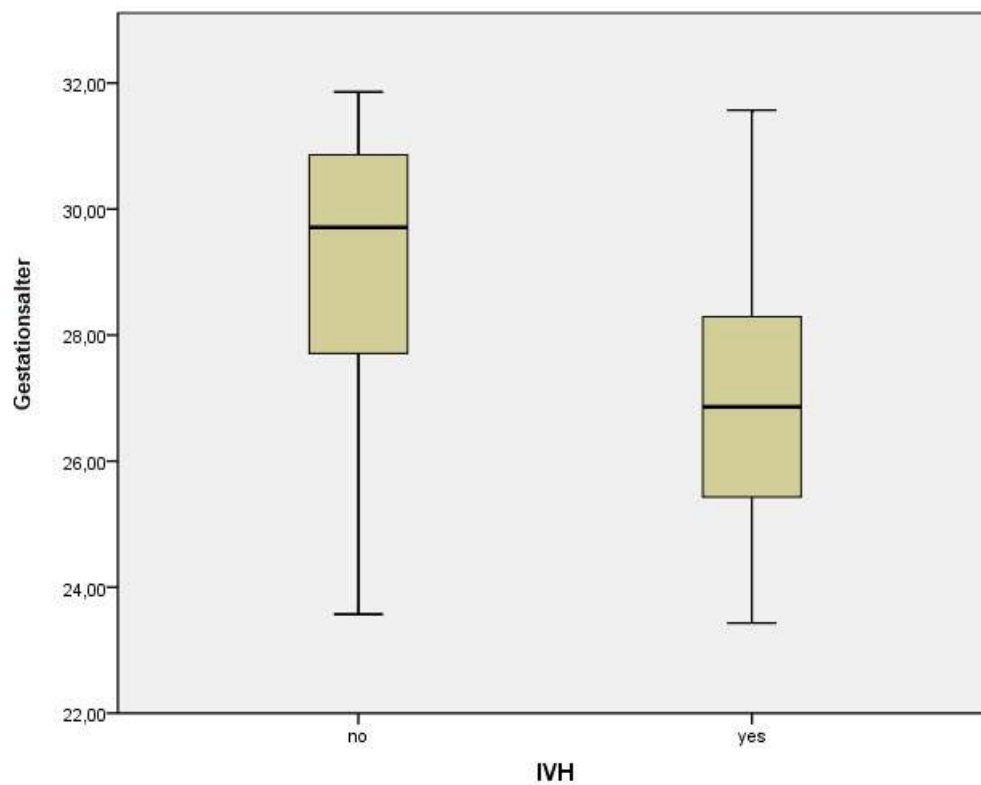


Abbildung 11: Gestationsalter und IVH (boxplot)

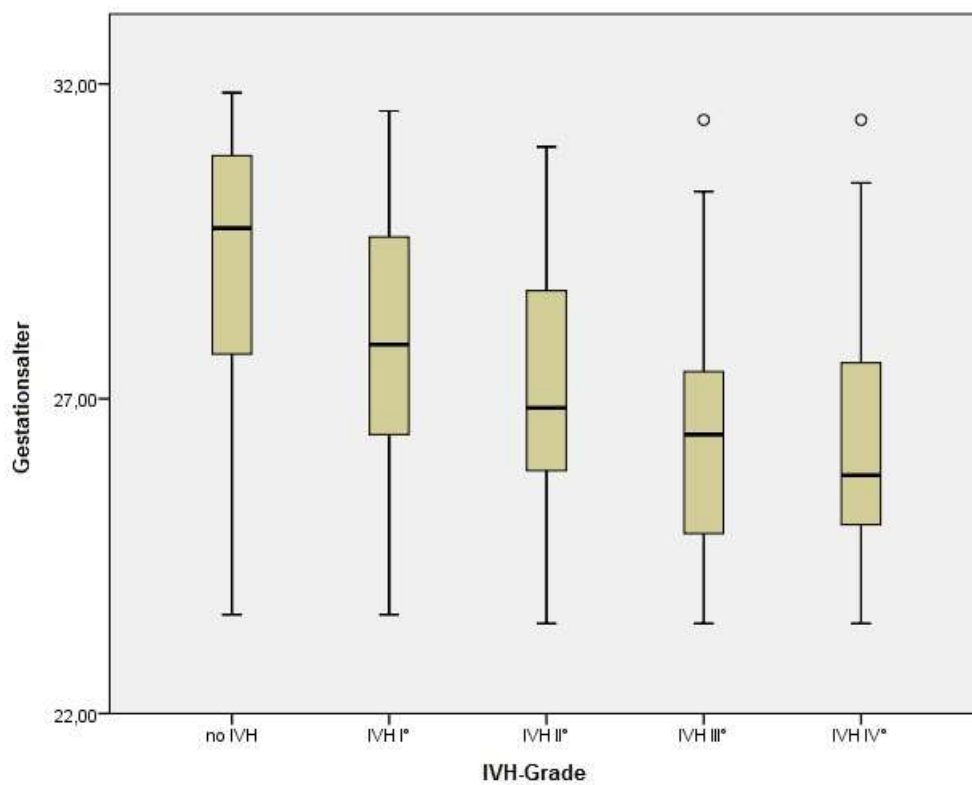


Abbildung 12: Gestationsalter und IVH-Grade

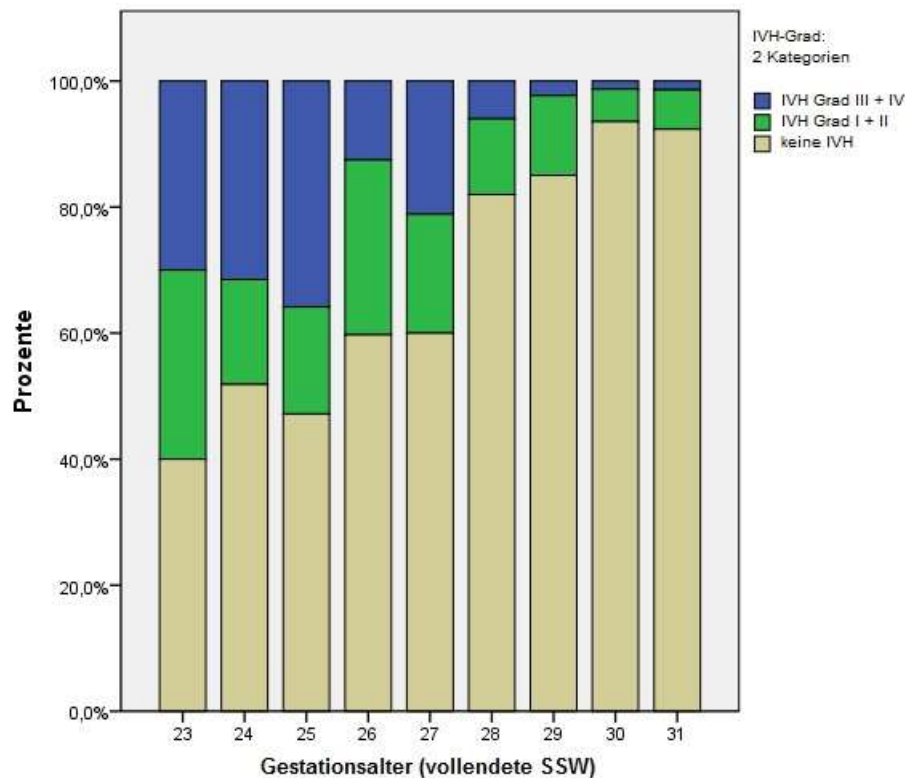


Abbildung 13: Gestationsalter in Wochen und IVH-Grade

4.2.1.4 Geschlecht

Das vorliegende Studienkollektiv bestand zu 48,24% aus Mädchen (n=369) und zu 51,76% Jungen (n=396). Die Mädchen entwickelten mit 82 Fällen (46,3%) seltener eine IVH als die Jungen, die in 95 Fällen (53,7%) eine Hirnblutung erlitten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant, auch nicht unter Berücksichtigung des Gestationsalters (exakter Test nach Fisher: $p=0,311$).

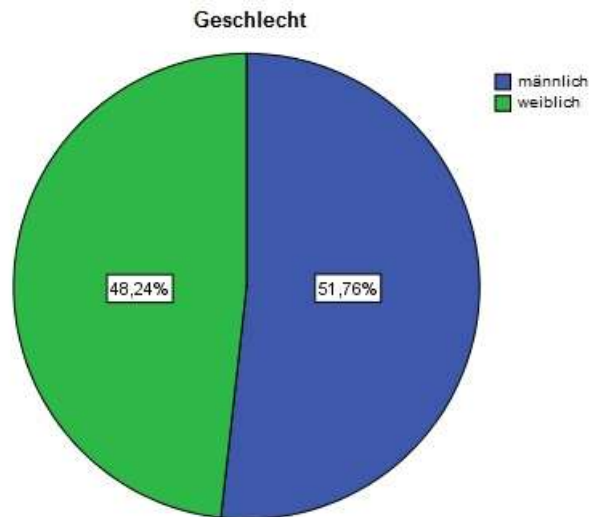


Abbildung 14: Geschlechterverteilung

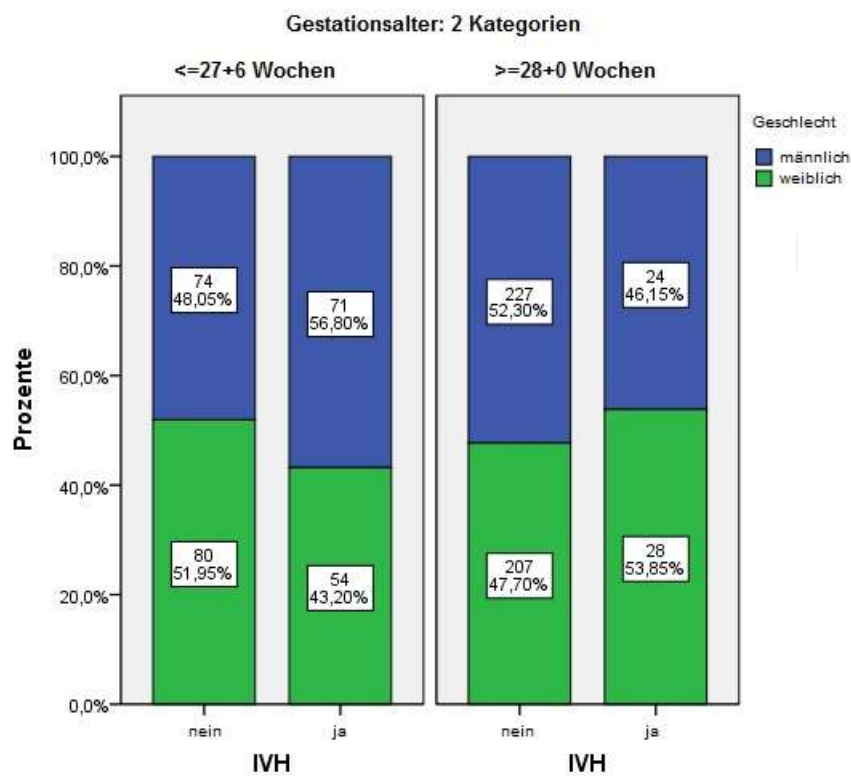


Abbildung 15: Geschlecht und IVH

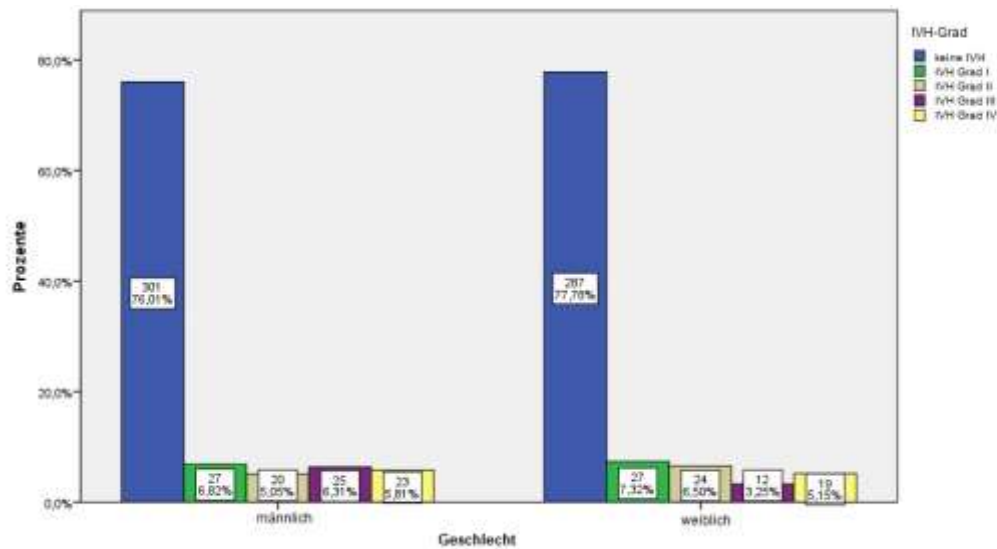


Abbildung 16: Geschlecht und IVH-Grade

Die Geschlechterverteilung in den beiden Altersklassen (<27+6 und >28 SSW) unterschied sich bezüglich der Häufigkeit einer IVH der jeweiligen Schweregrade I-IV ebenfalls nicht signifikant (Chi²-Test: $p=0,320$). Es zeigt sich jedoch die Tendenz, dass ältere Mädchen weniger häufig eine schwere IVH und jüngere männliche Frühgeborene häufiger eine schwere IVH entwickelten. Es haben 5 Mädchen der Gruppe >28 SSW eine schwere Hirnblutung entwickelt (17,9%) und 7 Jungen (29,2%). In der Gruppe <27+6 SSW erlitten 26 Mädchen (48,1%) und 41 Jungen (57,7%) eine schwere IVH.

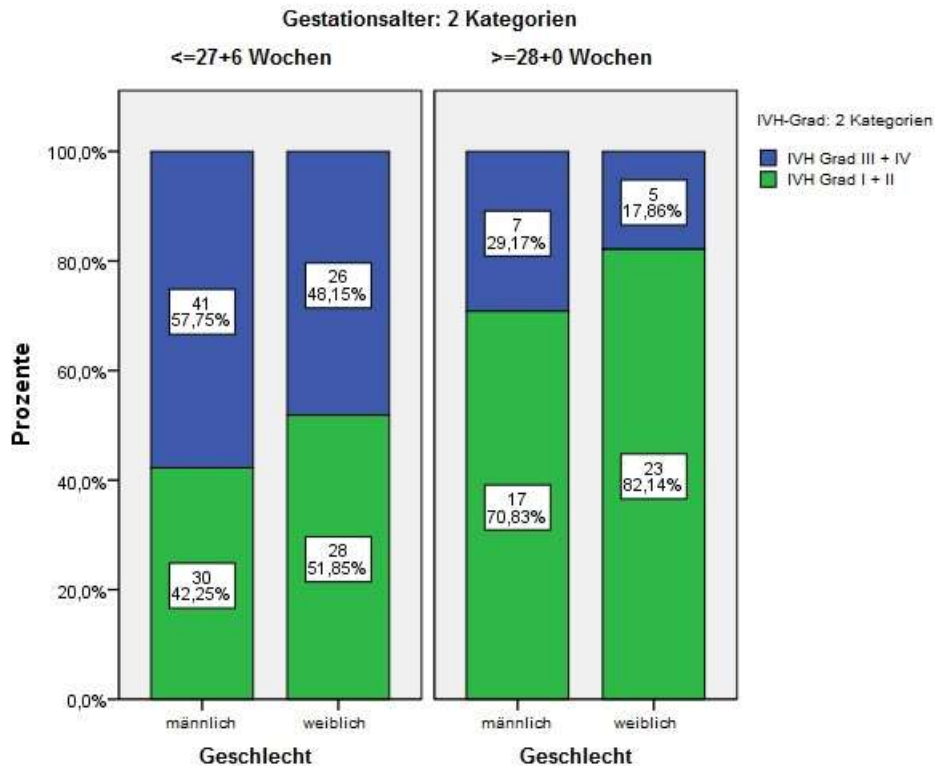


Abbildung 17: Geschlecht, GA in Gruppen und IVH-Grade in Gruppen

4.2.1.5 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht zeigte einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang bezüglich des Auftretens einer IVH im vorliegenden Patientenkollektiv. Das mittlere Geburtsgewicht des gesamten Kollektivs lag bei 1150,52g mit einem Minimum von 315g und einem Maximum von 2200g. In der Gruppe der Kinder mit Hirnblutungen war der Mittelwert mit 947,82g (Standardabweichung 314,356) hoch signifikant niedriger (T-Test für die Mittelwertgleichheit $p=0,00$) als bei den Kindern ohne Hirnblutung. Hier lag der Mittelwert bei 1210,52g (Standardabweichung 366,653g). Somit stieg das Risiko, eine Hirnblutung zu entwickeln, mit abnehmendem Geburtsgewicht hoch signifikant an. Des Weiteren zeigte sich ein mit dem IVH-Schweregrad signifikant abnehmendes GG (Kendal-Tau-c: $p=0,000$).

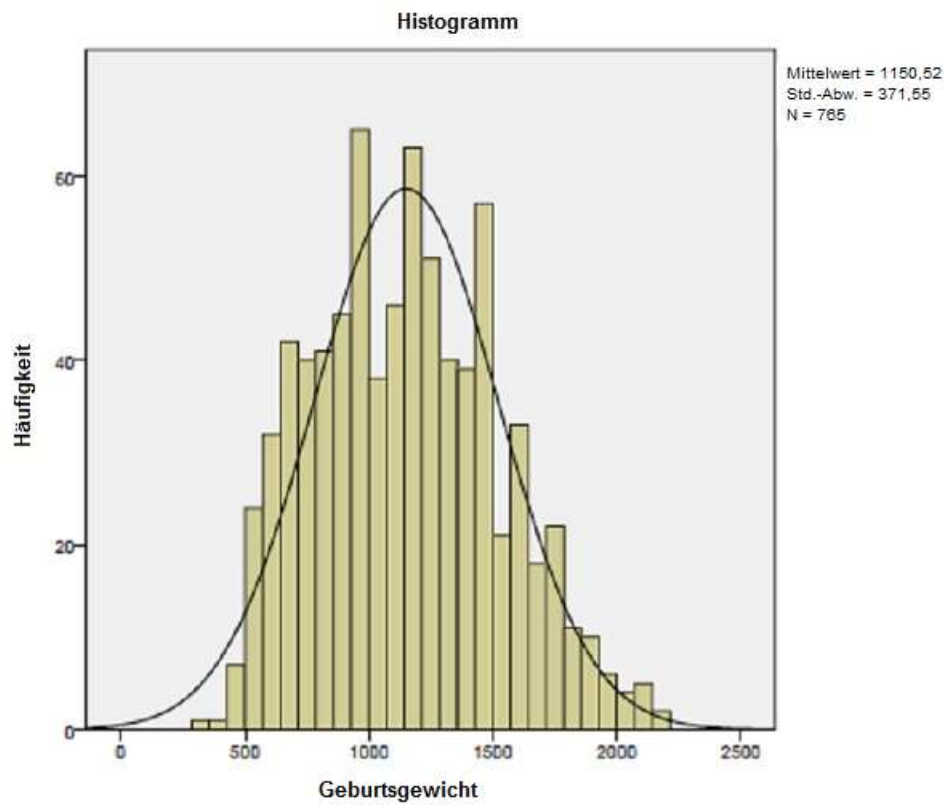


Abbildung 18: Geburtsgewicht Häufigkeiten

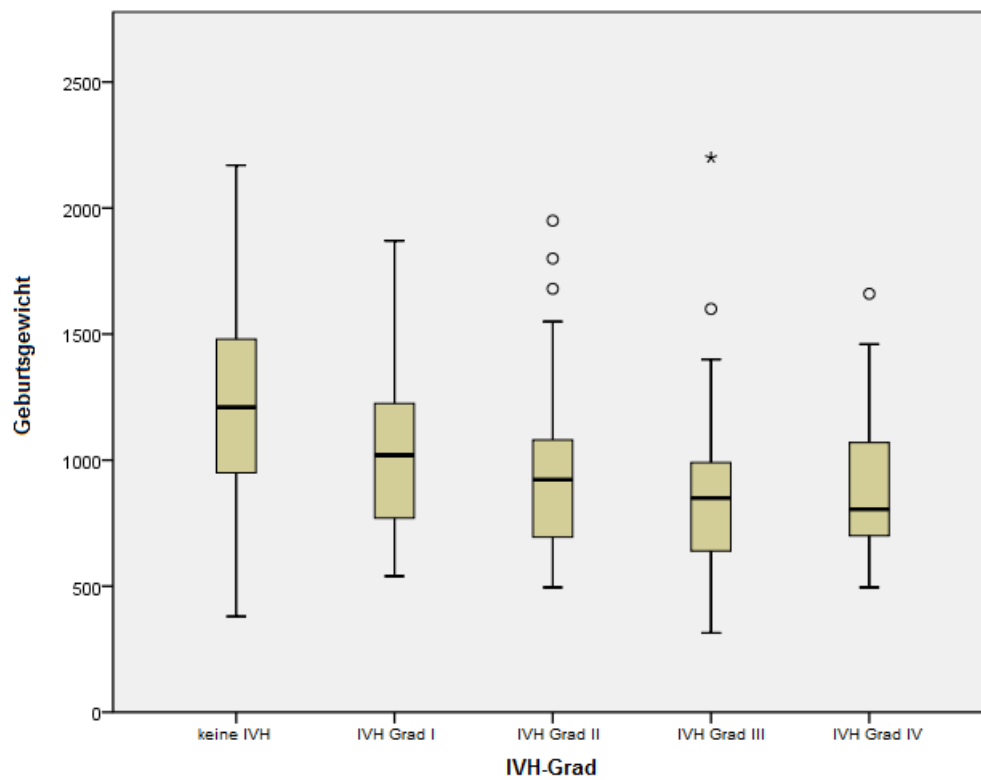


Abbildung 19: Geburtsgewicht und IVH-Grade I

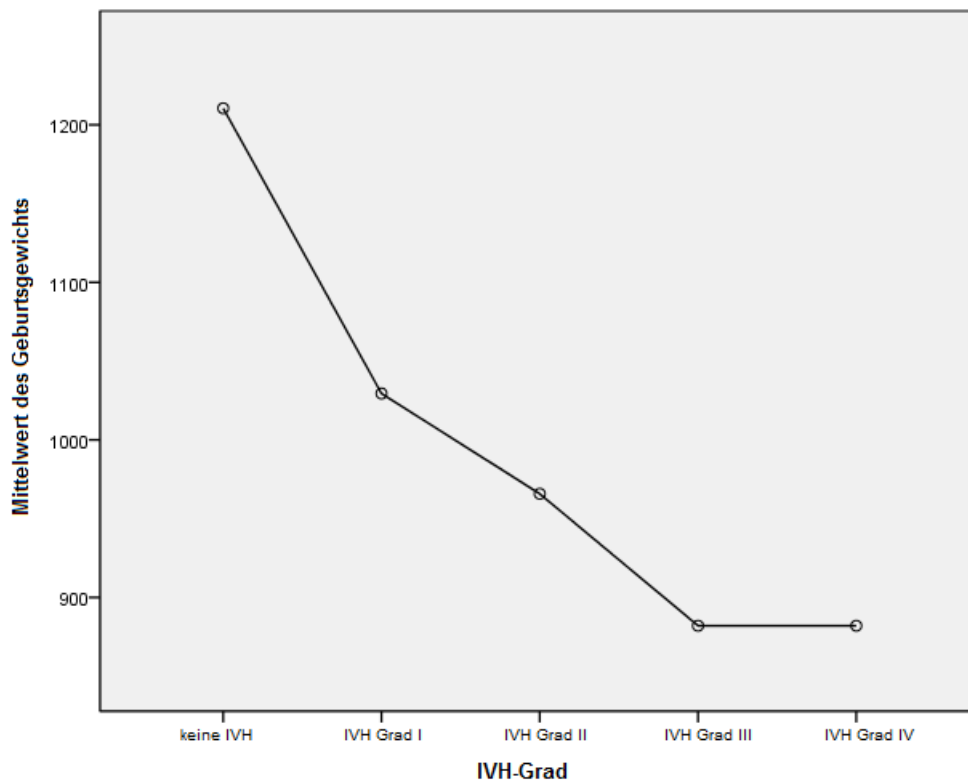


Abbildung 20: Geburtsgewicht und IVH-Grade II

Nach Aufteilung des Kollektivs anhand des Geburtsgewichts in die drei Gruppen ELBW (n=297 bzw. 38,8%), VLBW (n=336 bzw. 43,9%) und LBW (n=132 bzw. 17,3%) zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens einer IVH (Chi²-Test: p=0,000). Das Risiko, eine Hirnblutung zu entwickeln, war somit in der ELBW-Gruppe am höchsten.

Bei Berechnung der jeweiligen Häufigkeit der Blutungsgrade I-IV, auch unter Berücksichtigung des Geschlechtes, ließ sich keine Signifikanz nachweisen (exakter Test nach Fisher: p=0,061).

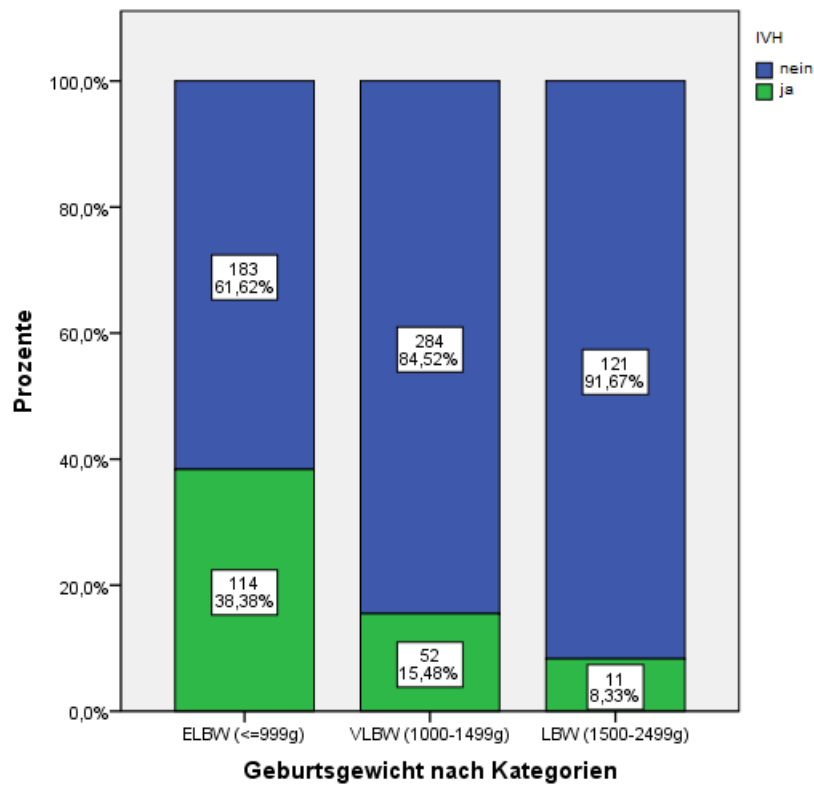


Abbildung 21: Geburtsgewicht in Kategorien und IVH

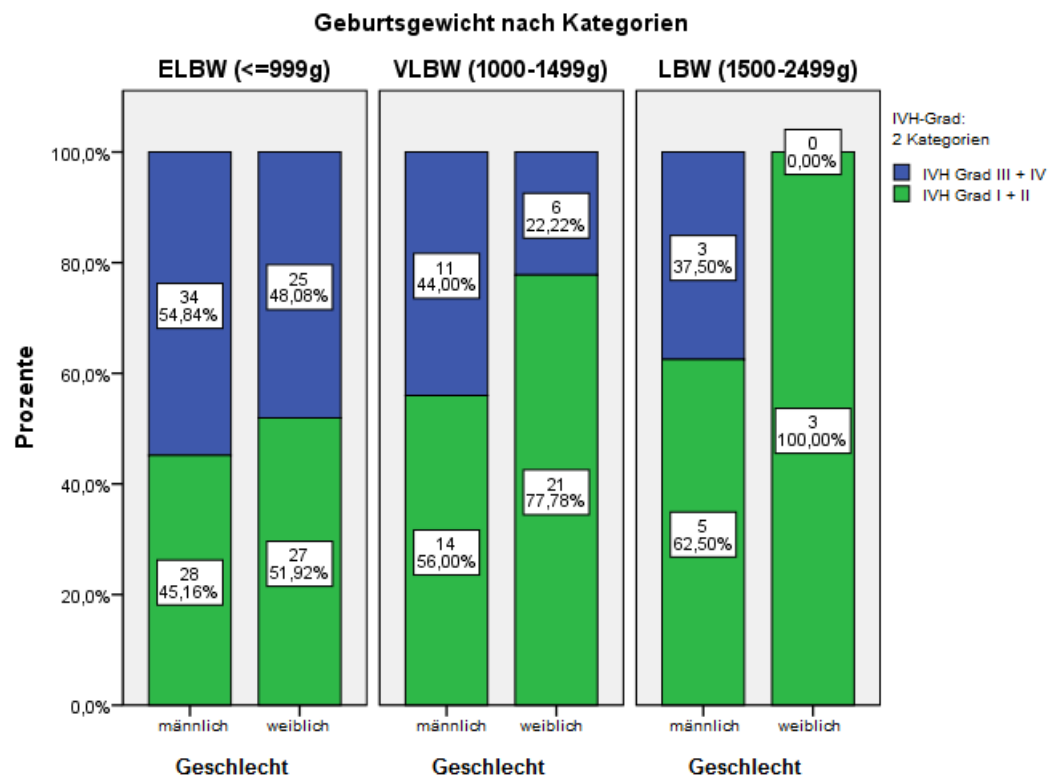


Abbildung 22: Geburtsgewicht in Kategorien, Geschlecht und IVH-Grade in Kategorien

4.2.1.6 Apgar-Wert, arterieller Nabelschnur pH-Wert und CRIB-Score

Der Apgar-Wert nach der ersten Lebensminute lag bei Kindern, die im weiteren Verlauf eine Hirnblutung erlitten, im Mittel bei 5,44 Punkten (Standardabweichung 2,058 Punkte). Demgegenüber standen die Kinder der Gruppe ohne Blutung mit einem durchschnittlich höheren Mittelwert von 6,40 Punkten (Standardabweichung 1,991 Punkte). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant (T-Test für die Mittelwertgleichheit: $p=0,000$ / Mann-Whitney-Test: asymptotische Signifikanz 0,000).

Nach Differenzierung der Hirnblutung in zwei Gruppen (leichte bzw. schwere Blutung) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Kendall-Tau c $p=0,000$) mit der Höhe des Apgar-Wertes. Somit war ein niedrigerer Apgar-Wert nach einer Minute mit dem Auftreten von höhergradigen Blutungen assoziiert.

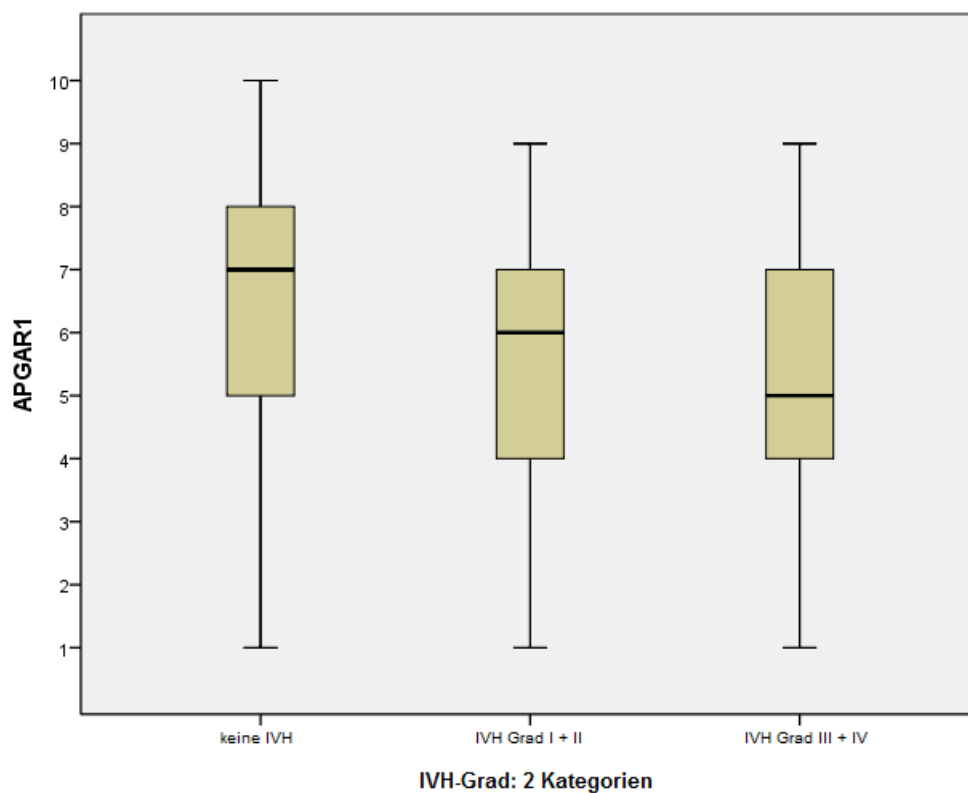


Abbildung 23: Apgar-Wert nach 1 min und IVH

Der Apgarwert der fünften Lebensminute lag bei Kindern, die eine Blutung entwickelten, im Mittel bei 7,55 Punkten (Standardabweichung 1,718) und war damit statistisch signifikant niedriger (T-Test für die Mittelwertgleichheit: $p=0,000$ / Mann-

Whitney-Test: asymptotische Signifikanz 0,000) als bei Kindern der Gruppe ohne Blutung, in welcher der Mittelwert bei 8,23 Punkten (Standardabweichung 1,301) lag.

Nach Differenzierung der Hirnblutung in zwei Gruppen (leichte bzw. schwere Blutung) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Kendall-Tau-c $p=0,000$) mit der Höhe des Apgar-Wertes. Somit war ein niedrigerer Apgar-Wert nach fünf Minuten auch mit dem Auftreten von höhergradigen Blutungen assoziiert.

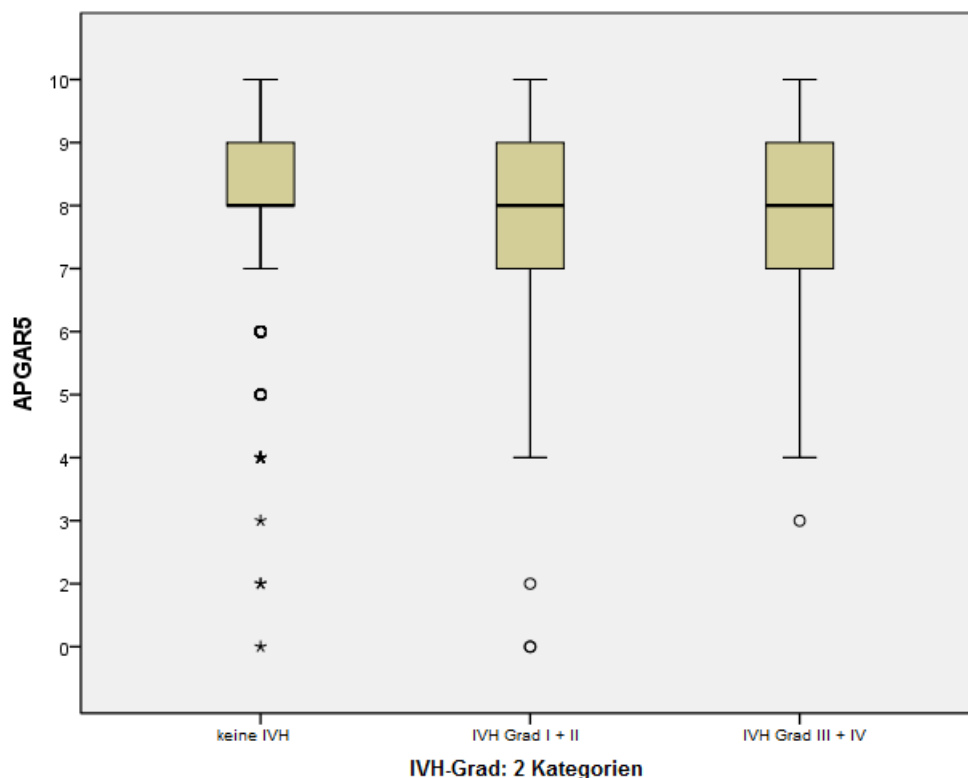


Abbildung 24: Apgar-Wert nach 5 min und IVH

Da der CRIB-Score nur bei Kindern <1500g GG erhoben wird, wurden nur die Kinder mit entsprechendem Geburtsgewicht (622 Kinder) in die Berechnung mit einbezogen. Der Mittelwert lag hierbei in der Gruppe der Kinder mit Hirnblutung bei 6,08 Punkten (Standardabweichung 4,056) und bei Kindern ohne Hirnblutung bei 3,14 Punkten (Standardabweichung 2,966). Dieser Unterschied zeigte sich als statistisch hoch signifikant (T-Test für Mittelwertgleichheit: $p=0,000$ / Mann-Whitney-Test: asymptotische Signifikanz 0,000). Somit hatten Kinder mit höheren CRIB-Werten ein signifikant höheres Risiko, eine Hirnblutung zu erleiden.

Auch nach Differenzierung der IVH in zwei Schweregrade (Grad I+II bzw. Grad III+IV) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des CRIB-Scores und der Schwere der Hirnblutung (Kendall-Tau-c $p=0,000$).

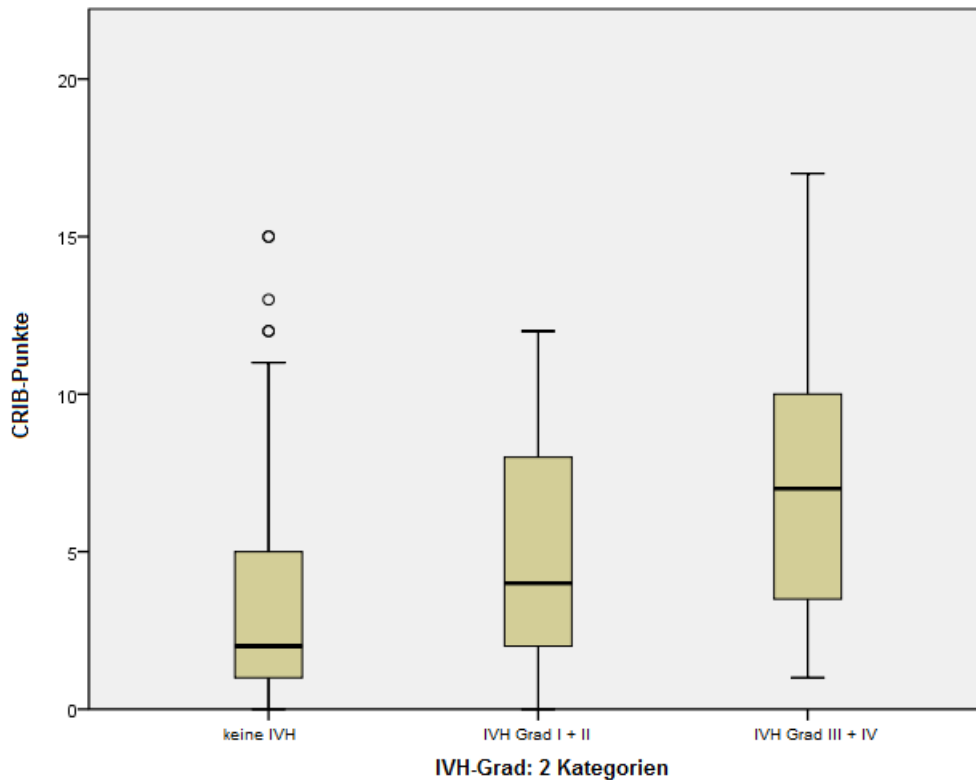


Abbildung 25: CRIB-Score und IVH

Der arterielle Nabelschnur-pH lag bei Kindern der Gruppe mit IVH im Mittel bei 7,31 (Standardabweichung ,089) und in der Gruppe ohne Auftreten einer Blutung bei 7,30 (Standardabweichung ,095). In der statistischen Berechnung ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (T-Test für Mittelwertgleichheit: $p=0,074$).

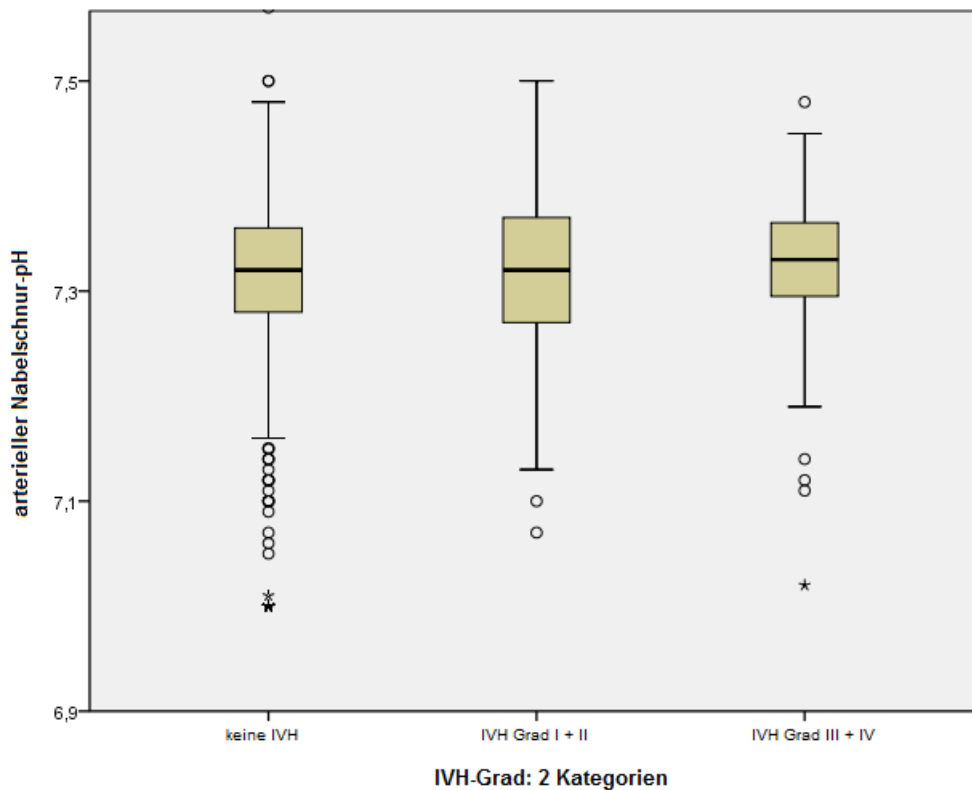


Abbildung 26: Arterieller Nabelschnur-pH und IVH

4.2.2 Maschinelle Beatmung (CPAP und Intubation)

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung jeglicher Form der maschinellen Atemhilfe (Intubation und CPAP) und dem Auftreten einer Hirnblutung untersucht. In der Gruppe der beatmeten Kinder entwickelten 35,3% (n=164) Kinder eine Hirnblutung. Bei nicht beatmeten Kindern hingegen traten nur in 4,4% der Fälle (n=12) Hirnblutungen auf. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$), sowohl in der Gruppe $<27+6$ SSW, als auch in der Gruppe >28 SSW.

Des Weiteren zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem GA und der Anwendung maschineller Beatmung, sowohl für das GA in zwei Gruppen, als auch für das GA in SSW (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$ bzw. χ^2 -Test: $p=0,000$). Somit sind Kinder mit steigendem GA signifikant weniger beatmet worden.

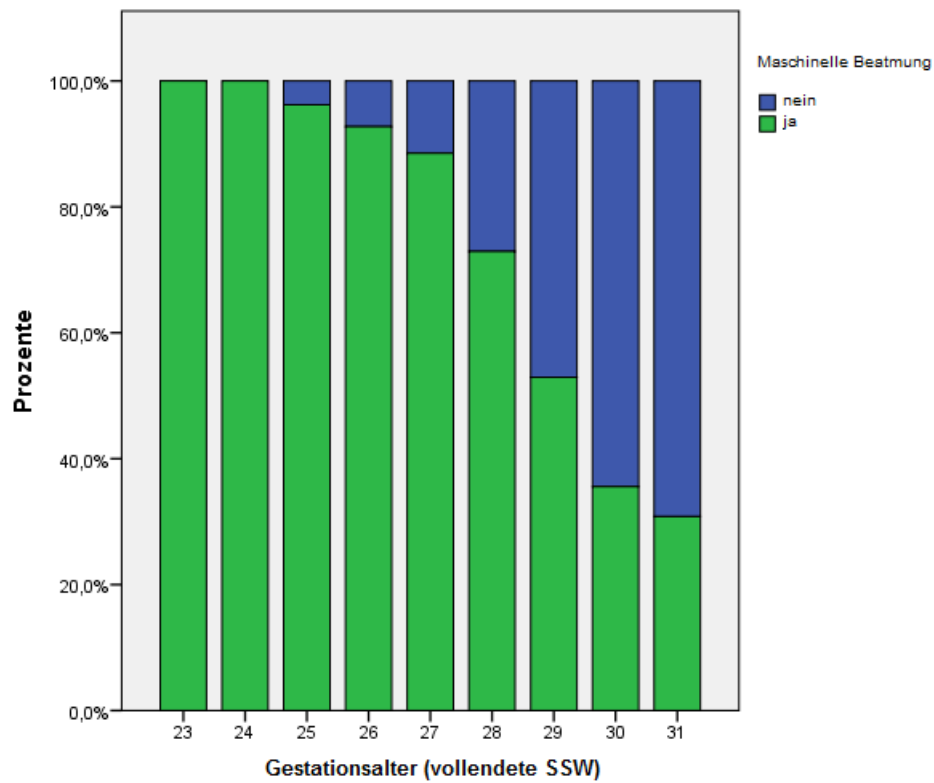


Abbildung 27: Maschinelle Beatmung und GA

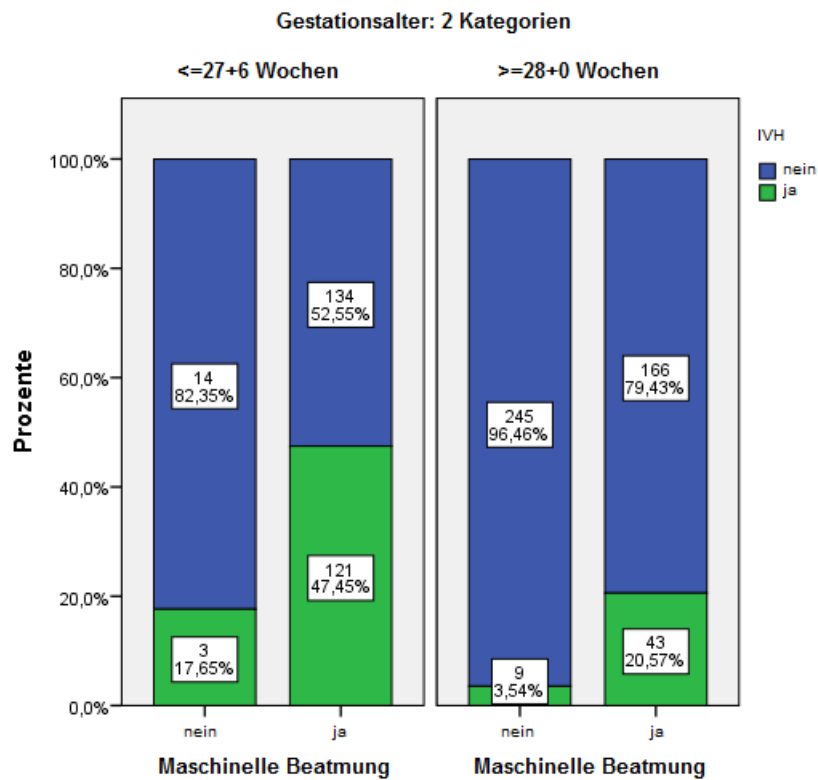


Abbildung 28: Maschinelle Beatmung, GA in Gruppen und IVH

4.2.3 Pharmakologische Therapie

4.2.3.1 NO-Therapie

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in 33 Fällen (4,3%) eine NO-Therapie durchgeführt. In dieser Gruppe bekamen 20 Kinder (60,6%) eine IVH. In der Gruppe der Kinder ohne NO-Therapie entwickelten 155 Kinder (22,2%) eine IVH. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$).

Des Weiteren bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der NO-Therapie und dem Grad der IVH (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). Somit erlitten Kinder, die eine NO-Therapie erhielten, signifikant häufiger schwere intraventrikuläre Blutungen im Vergleich zu Kindern ohne NO-Therapie.

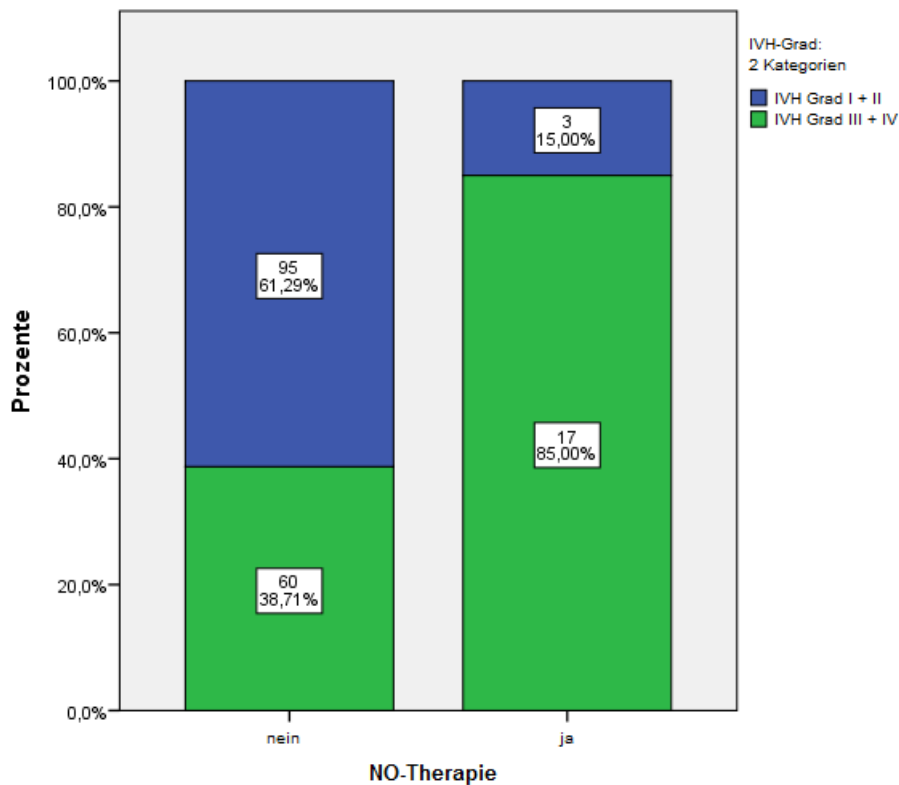


Abbildung 29: NO-Therapie und IVH

Dieser hoch signifikante Zusammenhang zwischen der NO-Therapie und höhergradigen Hirnblutungen blieb auch unter Berücksichtigung des GA, sowohl in der Gruppe 24-27+6 SSW (exakter Test nach Fisher: $p=0,022$), als auch in der Gruppe $>28+0$ SSW (exakter Test nach Fisher: $p=0,01$) bestehen. Lediglich in der Gruppe der Kinder <24 SSW zeigte sich aufgrund der sehr geringen Fallzahl ($n=6$)

keine statistische Signifikanz (exakter Test nach Fisher: $p=0,2$). Es zeigte sich jedoch, dass diese Gruppe signifikant häufiger eine NO-Therapie erhielt (Chi²-Test: $p=0,000$).

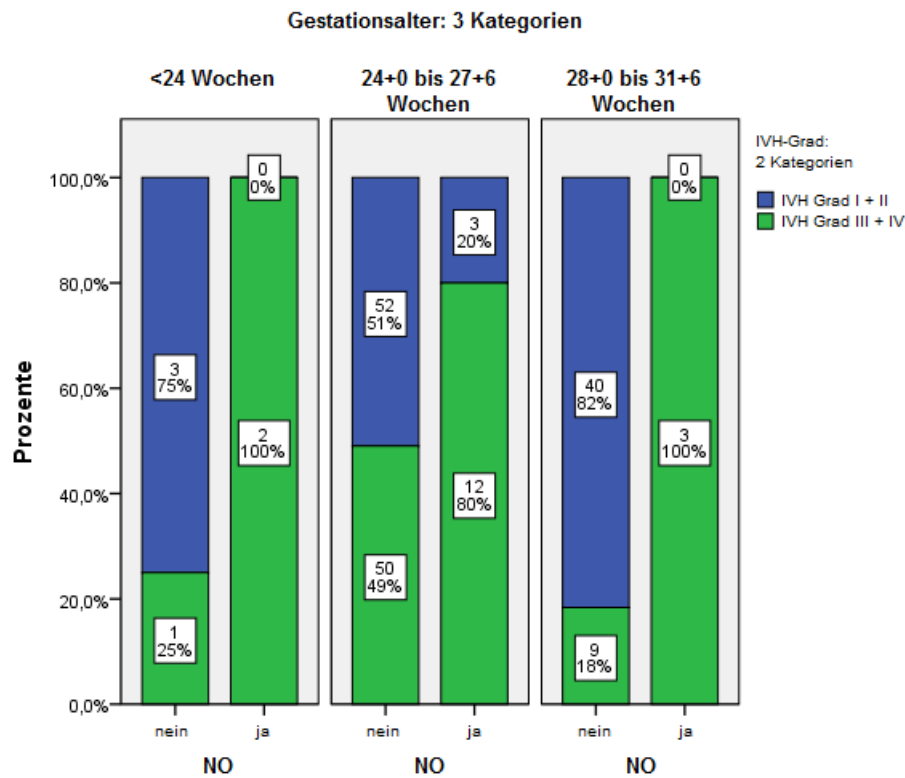


Abbildung 30: NO-Therapie, GA in Gruppen und IVH

4.2.3.2 Katecholamine

In der statistischen Berechnung der Auswirkung einer systemischen Anwendung von Katecholaminen zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). In der Gruppe der Kinder, die eine IVH entwickelten, haben 112 Kinder (39,7%) eine medikamentöse Therapie mit Katecholaminen erhalten. Demgegenüber haben nur 64 Kinder (13,4%) ohne den Einfluss von Katecholaminen eine Hirnblutung erlitten.

Somit haben Kinder, die eine Katecholamintherapie erhielten, signifikant häufiger Hirnblutungen entwickelt.

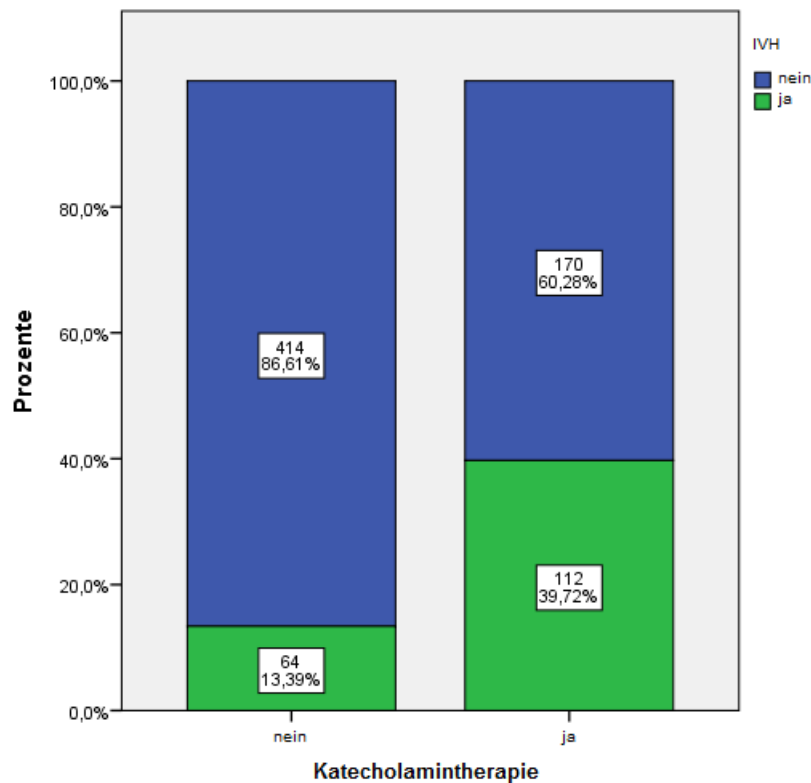


Abbildung 31: Katecholamintherapie und IVH

4.2.4 Neonatale Erkrankungen

4.2.4.1 ANS / RDS

Im vorliegenden Patientenkollektiv hatten insgesamt 79,5% der Kinder ein RDS (n=600). Innerhalb dieser Gruppe kam es in 28,2% (n=170) der Fälle zum Auftreten einer Hirnblutung. Wohingegen Kinder ohne RDS nur in 7 Fällen eine Hirnblutung entwickelten (4,5%). Dieser Unterschied zeigte sich in der statistischen Berechnung hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). Somit erlitten Kinder beim gleichzeitigen Vorliegen eines RDS signifikant häufiger eine Hirnblutung, als Kinder ohne RDS. Des Weiteren zeigte sich, dass vor allem ältere Kinder (>28 vollendeten SSW) signifikant häufiger Blutungen entwickelten (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$).

Nach Berechnung der Häufigkeit des Auftretens einer Hirnblutung in Abhängigkeit vom jeweiligen maximalen Ausprägungsgrad des RDS war ein hoch signifikanter Zusammenhang zu sehen (Chi²-Test: $p=0,000$). Somit stieg das Blutungsrisiko mit steigendem RDS-Grad signifikant an.

Diese Signifikanz zeigte sich auch nach Berechnung der Häufigkeiten in Gruppen für mildes RDS (Grad I+II) bzw. schweres RDS (Grad III+IV), sowie leichtere Blutung (Grad I+II) bzw. schwere Blutung (Grad III+IV). Somit zeigte sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der IVH und dem RDS-Grad (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$).

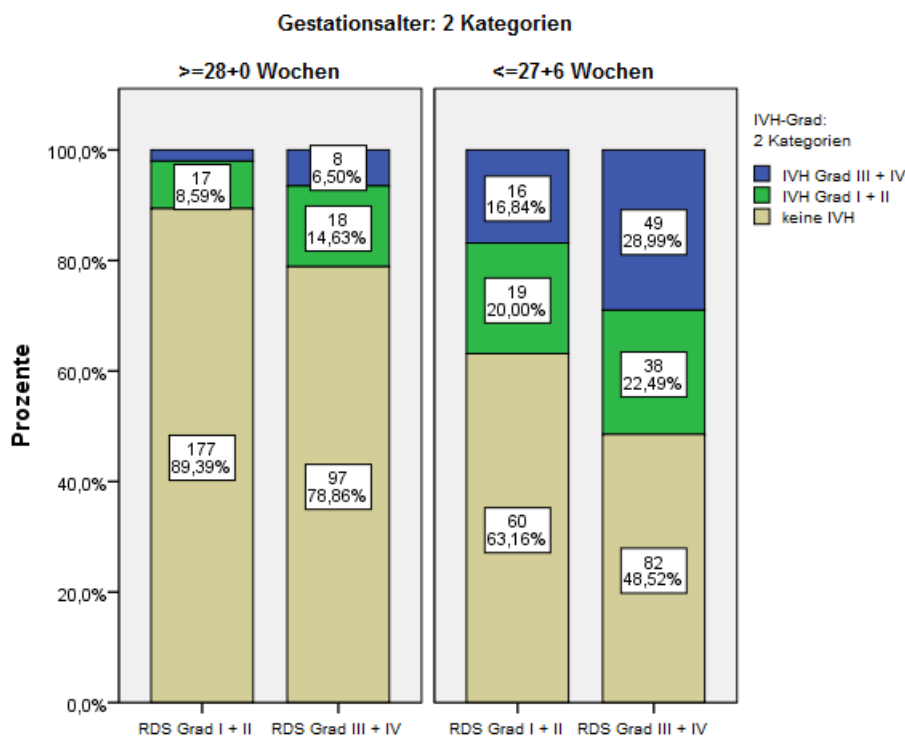


Abbildung 32: RDS und IVH

4.2.4.2 Pneumothorax

Von einem Pneumothorax waren im vorliegenden Patientenkollektiv 67 Kinder betroffen. Innerhalb dieser Gruppe entwickelten 38 Kinder (56,7%) eine Hirnblutung, wohingegen nur 20 % ($n=136$) ohne Pneumothorax eine Hirnblutung erlitten. Dieser Zusammenhang war sowohl in der Altersklasse $<27+6$ SSW, als auch bei >28 SSW statistisch hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). Somit war das Auftreten eines Pneumothoraxes ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer begleitenden Hirnblutung.

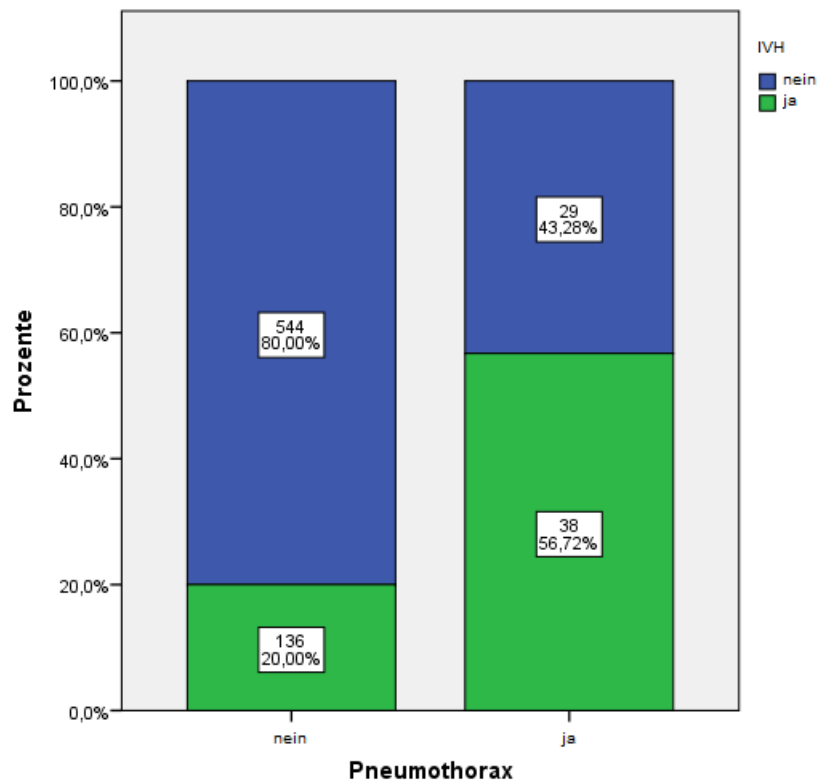


Abbildung 33: Pneumothorax und IVH

4.2.4.3 PDA

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in 350 Fällen ein persistierender Ductus arteriosus diagnostiziert. In dieser Gruppe wiederum waren 115 Kinder (32,9%) zusätzlich von einer IVH betroffen. In der Gruppe der Kinder ohne PDA entwickelten nur 54 Kinder (14,7%) eine IVH. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$).

Des Weiteren zeigte sich ein tendenziell häufigeres Vorkommen schwerer Hirnblutungen in der Gruppe der Kinder >28 vollendeten SSW, jedoch ohne Signifikanz.

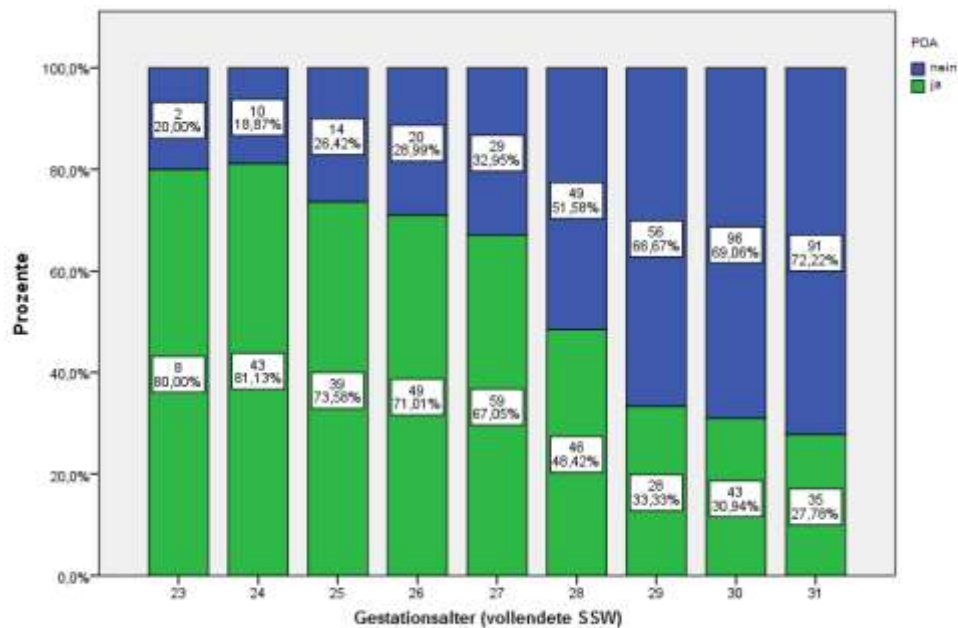


Abbildung 34: PDA und GA in Wochen

4.2.4.4 Konnatale Infektion (konnatale Sepsis und konnatale Pneumonie)

Zur statistischen Berechnung wurde das Auftreten einer Sepsis, sowie das einer Pneumonie zusammenfassend als „konnatale Infektion“ (EOS) in die Auswertung einbezogen, um deren Effekt bezüglich des Auftretens einer Hirnblutung zu ermitteln.

Es wurden 271 Fällen einer konnatalen Infektion diagnostiziert. Bei 108 Kindern (39,9%) war dies mit dem Auftreten einer Hirnblutung vergesellschaftet. Dem gegenüber entwickelten nur 69 Kinder (14%) in der Gruppe ohne Infektion eine Hirnblutung. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). Dies gilt sowohl für die Gruppe der Kinder mit einem GA $<27+6$ SSW (exakter Test nach Fisher: $p=0,002$), also auch für die Gruppe mit einem GA >28 SSW (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). Es zeigte sich also, dass Kinder mit einer konnatalen Infektion statistisch signifikant häufiger auch eine Hirnblutung erlitten.

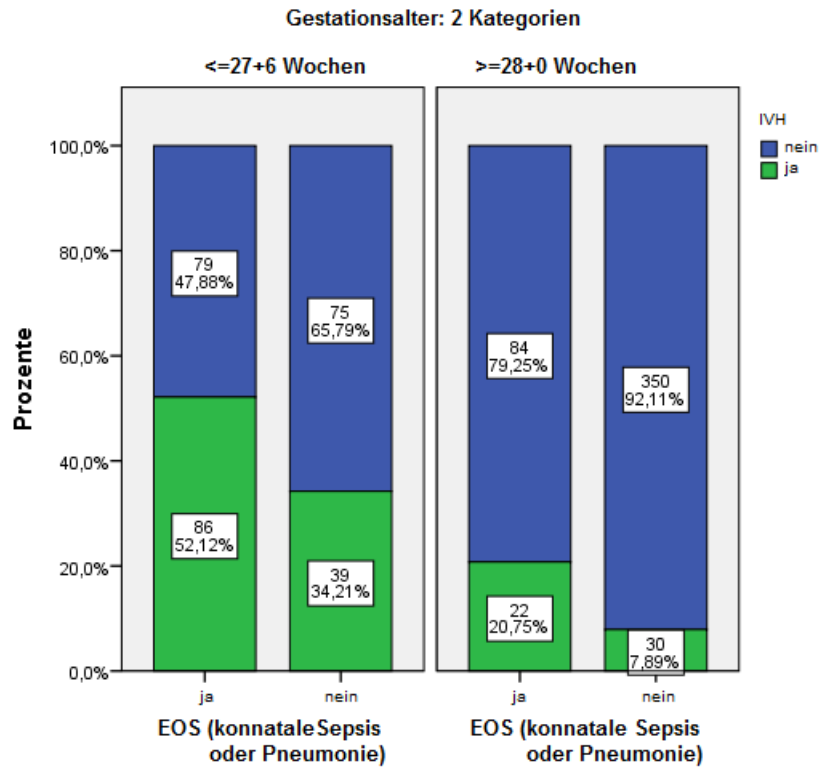


Abbildung 35: Konnatale Infektion, GA in zwei Gruppen und IVH

Nach Berechnung des Risikos für die jeweiligen IVH-Grade in Gruppen (Grad I+II bzw. Grad III+IV) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher: $p=0,012$). Es kam bei gleichzeitigem Vorliegen einer konnatalen Infektion bei jüngeren Kindern signifikant häufiger zum Auftreten einer IVH.

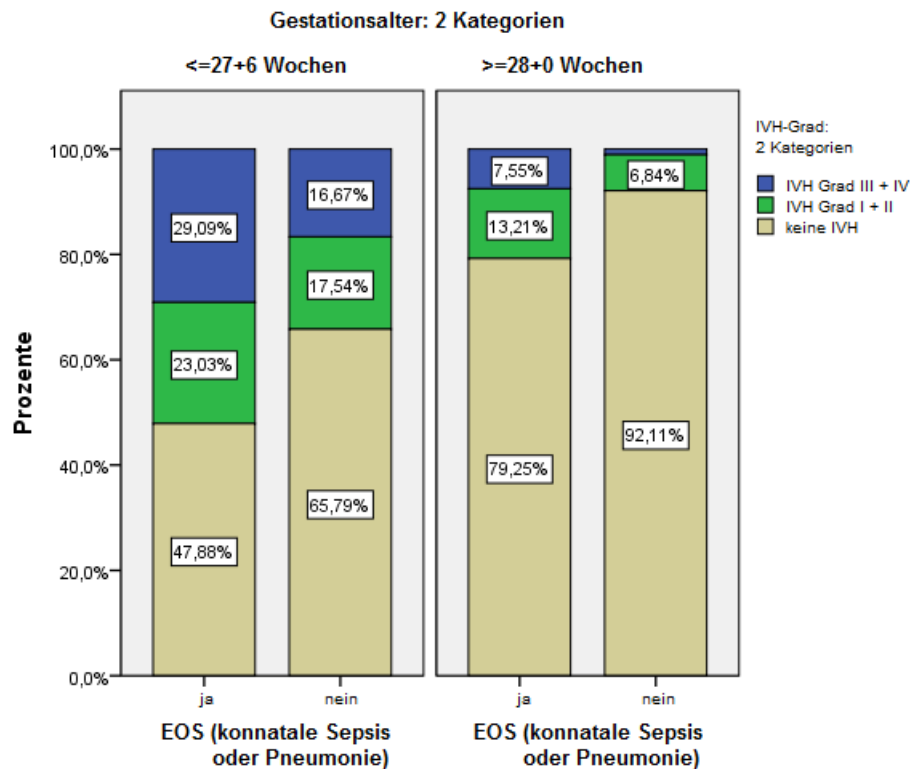


Abbildung 36: Konnatale Infektion, GA in zwei Gruppen und IVH-Grade in Gruppen

4.2.4.5 BPD, ROP und NEC

Zur Abbildung der IVH in Bezug zu weiteren mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten Morbiditäten im vorliegenden Patientenkollektiv wurde die Häufigkeit des Auftretens einer BPD, der ROP, sowie der NEC als ein gemeinsamer Faktor untersucht. Es waren insgesamt 42,3% aller Kinder (n=311) von mindestens einer der drei Erkrankungen betroffen. In dieser Gruppe entwickelten 102 Kinder (65%) eine IVH und in der Gruppe der Kinder ohne zusätzliches Auftreten einer der drei Morbiditäten 55 Kinder (35%). In der statistischen Analyse zeigte sich dieser Unterschied hoch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,000$). Kinder, die kurz nach der Geburt eine IVH entwickelten, waren im weiteren Verlauf signifikant häufiger zusätzlich von mindestens einer der drei Erkrankungen betroffen.

Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Hirnblutung und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von weiteren Erkrankungen (Chi²-Test: $p=0,000$). Aus der Gruppe der Kinder mit IVH Grad I waren

50,9% (n=27) von einer ROP, NEC und/oder BPD betroffen und in der Gruppe der IVH Grad IV 80,6% (n=25).

4.2.5 Mortalität

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag die Gesamtmortalität bei 5,4% (n=41). In der Gruppe der Kinder mit IVH lag die Mortalitätsrate bei 18,1% (n=32) und war somit hoch signifikant höher als in der Gruppe der Kinder ohne IVH (exakter Test nach Fisher: p=0,000).

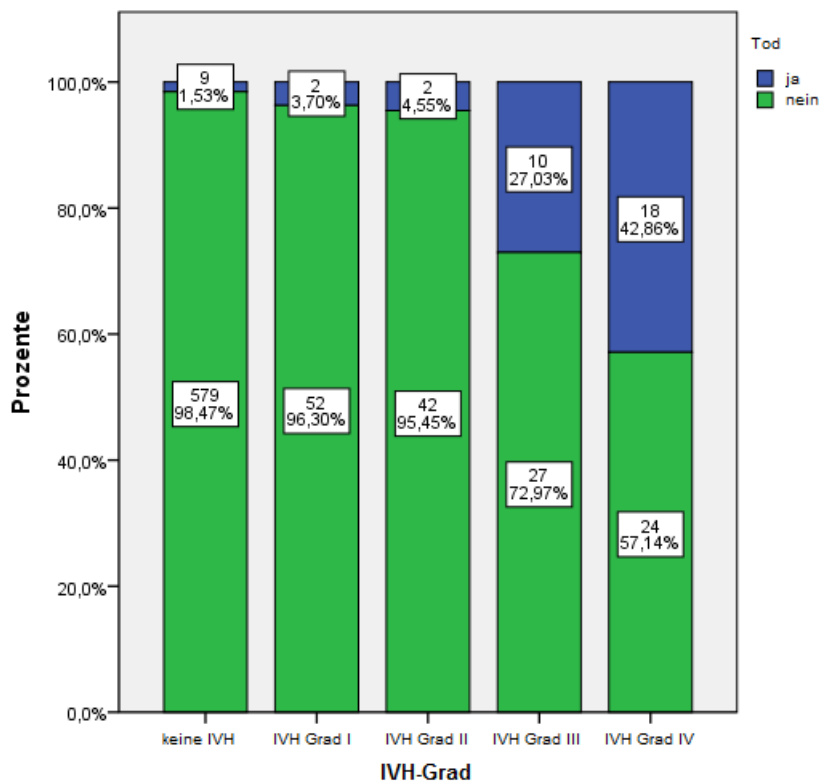


Abbildung 37: Mortalität und IVH

Des Weiteren zeigte sich eine mit dem Grad der IVH signifikant (Chi²-Test: p=0,000) ansteigende Mortalität (Grad I 3,7%; n=2 → Grad IV 42,9%; n=18).

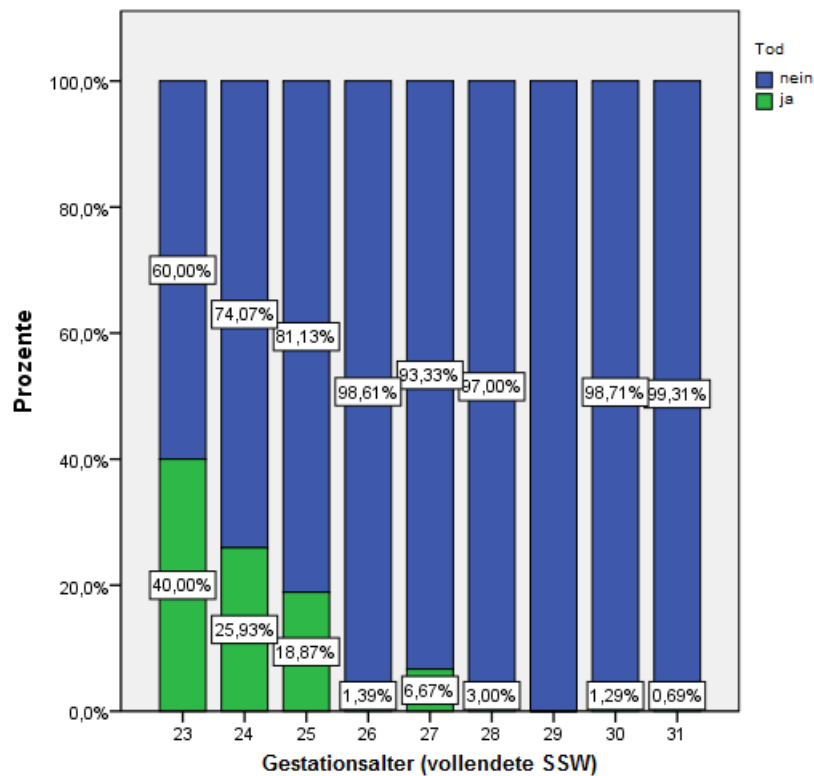


Abbildung 38: Mortalität und GA in Wochen

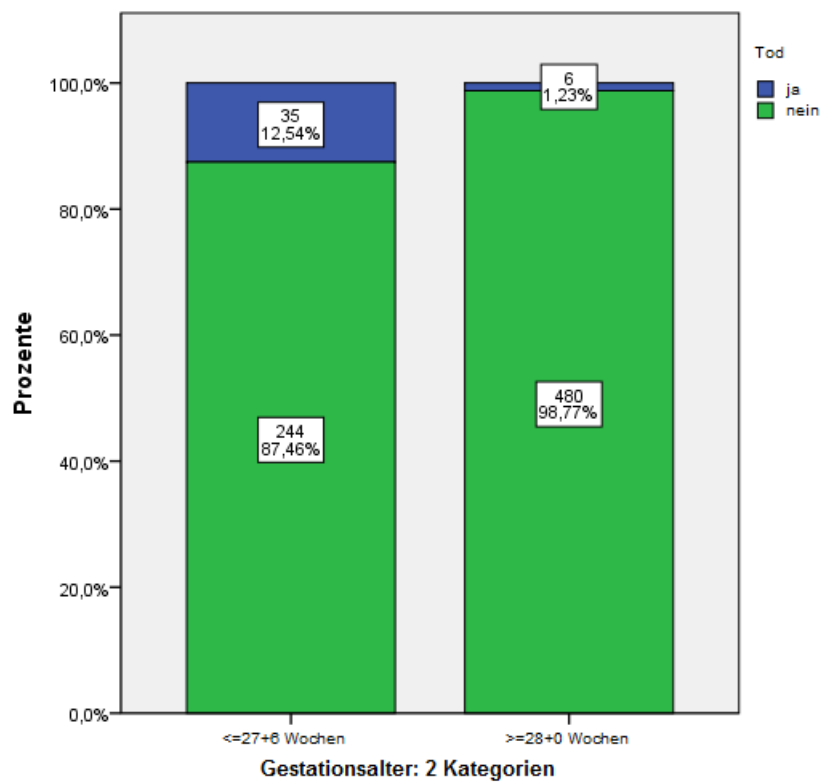


Abbildung 39: Mortalität und GA in zwei Gruppen

4.2.6 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IVH und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (T-Test für die Mittelwertgleichheit: $p=0,000$). Die Kinder der Gruppe mit IVH waren im Mittel 98,68 Tage (Standardabweichung 39,616 Tage) im Krankenhaus und Kinder ohne IVH 65,09 Tage (Standardabweichung 26,429). Der gleiche statistisch signifikante lineare Zusammenhang (T-Test für die Mittelwertgleichheit: $p=0,000$) zeigte sich nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des GA ($\leq 27+6$ SSW bzw. >28 SSW).

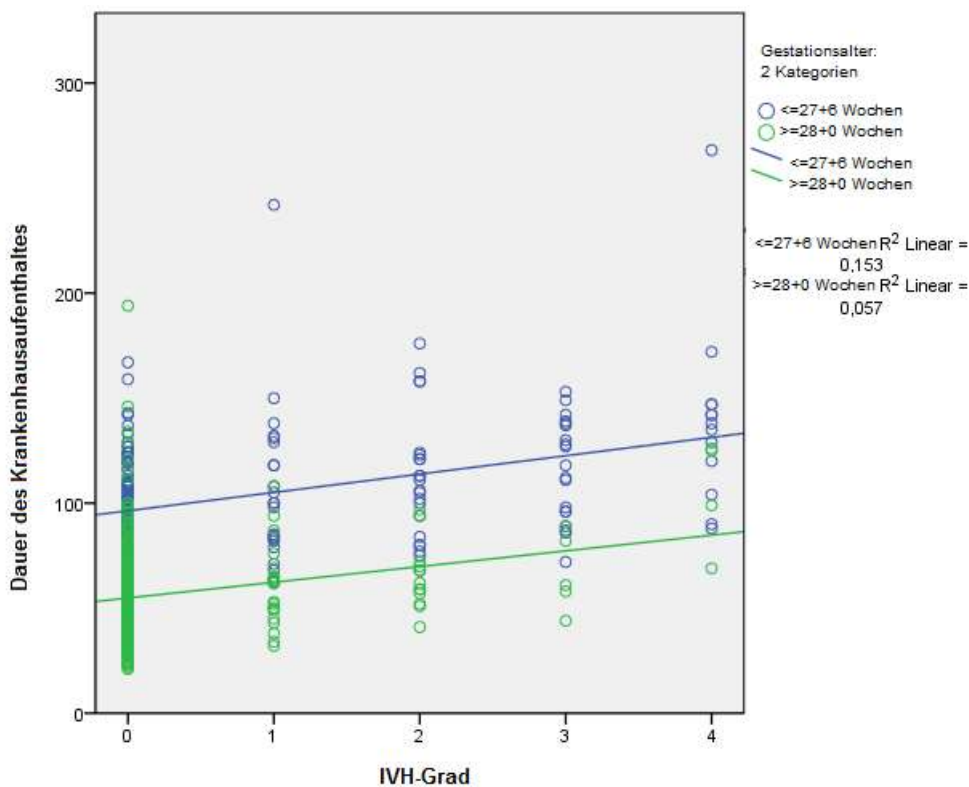


Abbildung 40: Dauer des Krankenhausaufenthaltes

4.3 Multivariate logistische Regressionsanalyse

In der logistischen Regressionsanalyse stellten sich folgende Faktoren als signifikant heraus:

- Gestationsalter <27+6 SSW ($p=0,000$)
- Fehlende antenatale Corticosteroide ($p=0,002$)
- Tokolyse ($p=0,020$)
- Pneumothorax und andere airleak-Syndrome ($p=0,000$)
- Maschinelle Beatmung ($p=0,004$)
- Katecholamine ($p=0,001$)

Im nächsten Schritt wurden die Odds Ratios als Maß für den Zusammenhang des jeweiligen Faktors mit dem Auftreten einer Hirnblutung berechnet:

- Ein Gestationsalter von <27+6 SSW erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hirnblutung um den Faktor 3,81 (95%-Konfidenzintervall: 2,257/6,426).
- Die fehlende antenatale Gabe von Corticosteroiden erhöhte das Risiko einer IVH um den Faktor 2,9 (95% Konfidenzintervall: 1,475/5,701).
- Die Durchführung einer Tokolyse erhöhte die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 1,949 (95% Konfidenzintervall: 1,110/3,421).
- Das Auftreten von „airleaks“ war mit einer um den Faktor 2,792 (95% Konfidenzintervall 1,589/4,906) erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hirnblutung assoziiert.
- Die Anwendung maschineller Beatmung erhöhte das Risiko der IVH um den Faktor 3,186 (95% Konfidenzintervall 1,435/7,076).
- Die Wahrscheinlichkeit einer Hirnblutung war nach Applikation von Katecholaminen um den Faktor 2,338 (95% Konfidenzintervall: 1,424/3,840) erhöht.

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie, in der die Datensätze von 765 Frühgeborenen mit einem GA von <32 vollendeten SSW und ihrer Mütter ausgewertet wurden, lag die Inzidenz der intraventrikulären Hirnblutung bei 23,14 % (n=177), die für eine schwere IVH (Grad III+IV) bei 10,33% (n=79). Die Unterscheidung der einzelnen Blutungsgrade ist wichtig, da das (neurologische) Outcome entscheidend mit dem Schweregrad assoziiert ist (Ballabh 2010; Morales 1991). Die IVH Grad I trat mit 30,51% (n=54) am häufigsten auf, gefolgt von Grad II mit 24,66% (n=44). Zu schweren Hirnblutungen Grad III kam es in 20,9% (n=37) der Fälle und Grad IV in 23,73% (n=42).

In der Literatur werden Inzidenzen der IVH von 12-44% beschrieben (Chuang et al 2004; Fanaroff et al 2007; Kenet et al 2011; Ment et al 2004; Obladen et al 2008; Perlman et al 1997). In älteren Studien lag die Inzidenz bei 40-50% (Papile et al 1978; Mohamed et al 2010), neuere Studien hingegen beschreiben niedrigere Inzidenzen von 15-25% (McKechnie et al 2010; Schmid et al 2013; Stoll et al 2010). Die Inzidenz der schweren IVH wird mit 2,6-15% beschrieben, auch hier war über die vergangenen Jahrzehnte ein Abwärtstrend zu verzeichnen, welcher am ehesten auf ein optimiertes perinatales Management, sowie weniger invasivem Vorgehen bei der maschinellen Beatmung zurückzuführen ist (Aly et al 2012; Fanaroff et al 2003; Gortner et al 1998; Landmann et al 2008; Mohamed et al 2010; Sarkar et al 2009; Vogtman et al 2012; Zeitlin et al 2008).

Die große Schwankungsbreite der Inzidenz lässt sich am ehesten durch das unterschiedliche Studiendesign erklären. Einige der Studien basieren auf erheblich geringeren Datenmengen, hinzu kommen eine andere Alters- und Gewichtsgrenze bei der Auswahl des Studienkollektivs, sowie der Ausschluss von früh verstorbenen Kindern. Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist, dass der exakte Zeitpunkt des Auftretens einer IVH nicht erfasst wurde. Dadurch sind auch spät aufgetretene Hirnblutungen in die Auswertung mit einbezogen worden.

Die Abnahme der Hirnblutungsinzidenz über die vergangenen Jahrzehnte ist zurückzuführen auf verbesserte Versorgungsmöglichkeiten und hohe Spezialisierung der NICU's mit verbessertem perinatalem Versorgungsmanagement und höherem technischem Standard (Bassan et al 2006; Bösche et al 1996; Khalessi et al 2014).

Zahlreiche bisherige Studien haben aufgezeigt, dass nicht ein einzelner Faktor für die Entstehung einer Hirnblutung verantwortlich gemacht werden kann, sondern dass ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt (Ballabh 2010; McKechnie et al 2010; Messerschmidt et al 2008; Sarkar et al 2009; Wells et al 1995). Hierzu gehören sowohl pränatale Faktoren als auch postpartale Ereignisse, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Vereinfachend wurde in der Auswertung unserer Ergebnisse das Auftreten eines VBS als Hinweis auf ein AIS, sowie ein manifestes AIS mit Vorhandensein klinischer und laborchemischer Infektparameter der Mutter als „perinatale Infektion“ zusammengefasst. Die Inzidenz lag bei 77,9%. Innerhalb dieser Gruppe entwickelten 142 (23,8%) Kinder eine Hirnblutung, im Vergleich zu 35 (20%) Kindern, die ohne Vorliegen einer mütterlichen Infektion eine Hirnblutung entwickelten. Dieser Unterschied war auch unter Berücksichtigung des GA nicht signifikant ($p=0,23$).

In der Literatur wird das Vorliegen eines AIS jedoch häufig mit dem Auftreten einer Hirnblutung in Zusammenhang gebracht. Hierbei wird meist die vermehrte Zytokinausschüttung, sowie Störungen der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation für die zerebralen Schäden des Kindes verantwortlich gemacht, die in der Folge zu einer Hirnblutung führen können (Garnier et al 2004; Liu et al 2014; Seliga-Siwecka et al 2013). Andere Autoren konnten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer maternalen Infektion und der IVH feststellen (Reimann et al 2008; Robel-Tillig et al 1999). Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse ist die uneinheitliche Definition des AIS. Manche Autoren beziehen eine fetale Entzündungsreaktion in die Auswertung mit ein; diese wurde aber in der vorliegenden Studie separat erfasst.

Von manchen Autoren wird die mütterliche schwangerschaftsinduzierte Hypertension im Rahmen einer Präeklampsie oder des HELLP-Syndroms als möglicher protektiver Faktor bezüglich der Entstehung einer IVH diskutiert, jedoch mit einer sehr uneinheitlichen Ergebnislage (Ancel et al 2005; Blickstein et al 2006; Spiegler et al 2013). Möglicherweise ist der von manchen Autoren beschriebene, protektive Effekt auf eine Entbindung per Sectionem am wehenfreien Uterus zurück zu führen, welche üblicherweise bei manifester Präeklampsie oder HELLP-Syndrom durchgeführt wird.

Im vorliegenden Patientenkollektiv traten die Präeklampsie bzw. das HELLP-Syndrom mit einer Inzidenz von 18,4% auf. In der statistischen Berechnung konnte

unter Berücksichtigung des GA jedoch keine relevante Reduktion des IVH-Risikos aufgezeigt werden ($p=0,253$). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Tatsache, dass Präeklampsie bzw. HELLP-Syndrom per se einen Risikofaktor für die Frühgeburt darstellen.

Ein in der Literatur vielfach beschriebener Einflussfaktor ist die pränatale Applikation von Kortikosteroiden an die Mutter zur Induktion der fetalen Lungenreifung. Im Vergleich zu frühen Studien vor Einführung einer standardisierten Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt vor Vollendung der 32. SSW zeigte sich in neueren Studien eine eindeutig reduzierte IVH-Inzidenz (Ancel et al 2005; Blickstein et al 2006; Garland et al 1995; Kollee et al 2009; Perlman 2009; Smit et al 2013; Wells et al 1995). Dies wird am ehesten der verminderten Beatmungsbedürftigkeit bzw. der reduzierten Inzidenz des ANS zugeschrieben. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte dies im vorliegenden Patientenkollektiv bestätigt werden. Es wurde bei 571 (85,5%) Kindern eine Lungenreifeinduktion durchgeführt. 123 (21,5%) der Kinder, deren Mütter mit Kortikosteroiden behandelt wurden, entwickelten eine IVH, wohingegen 39 (40,2%) Kinder ohne Lungenreifeinduktion eine IVH erlitten. Dieser Unterschied war mit $p=0,002$ vor allem in der Gruppe der Kinder $<27+6$ SSW statistisch signifikant. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GA und der Lungenreifung. Ältere Kinder haben häufiger eine Lungenreifung erhalten. Diese Beobachtung wird auch bei Stoll et al beschrieben (Stoll et al 2010).

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass im vorliegenden Patientenkollektiv die pränatale Steroidapplikation das Auftreten einer IVH um den Faktor 18 verminderte.

Eine nicht ganz so eindeutige Datenlage bezüglich des Auftretens einer IVH findet sich hingegen in der Literatur zur Durchführung einer Tokolyse. Groome et al beschreiben nach Applikation von Betasympathomimetika bei vorzeitiger Wehentätigkeit im Vergleich zur Anwendung von Magnesiumsulfat oder keiner Tokolyse eine erhöhte IVH-Inzidenz (Groome et al 1992). Ein Review von Berkman et al konnte keinen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Tokolyse und der IVH aufzeigen (Berkman et al 2003). Bei der Datenerhebung des vorliegenden Kollektivs wurde nur dokumentiert, ob eine Tokolyse durchgeführt wurde. Eine Angabe des Präparates erfolgte nicht. In der statistischen Berechnung zeigte sich in

der univariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Tokolyse und dem Auftreten einer IVH ($p=0,089$). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich jedoch bei stattgehabter Tokolyse eine Erhöhung der IVH-Wahrscheinlichkeit um den Faktor 7. Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist, dass das Präparat nicht erfasst wurde und somit keine Aussage getroffen werden kann, ob die Anwendung von Betasympathomimetika bzw. Magnesiumsulfat eine unterschiedliche Auswirkung auf die IVH-Inzidenz hatte.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in 51 Fällen (6,7%) vaginal entbunden, in 381 Fällen (49,8%) durch primäre Sectio und in 290 Fällen (37,9%) durch sekundäre Sectio. Hinsichtlich des Hirnblutungsrisikos zeigte sich mit $p=0,045$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Nach Entbindung per Sectionem am wehenfreien Uterus entwickelten mit $p=0,010$ signifikant weniger Kinder eine IVH. Diese Signifikanz bestätigte sich auch nach Berücksichtigung des GA ($p=0,010$). Nach Aufteilung des Kollektivs anhand des GG in ELBW, VLBW und LBW, zeigte sich, dass v.a. die Kinder der ELBW-Gruppe von einer elektiven Sectio profitierten. In dieser Gruppe bestand mit $p=0,000$ ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer IVH. Ein Zusammenhang zwischen elektiver Sectio und dem GA konnte nicht aufgezeigt werden.

In der Literatur wird ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko nach vaginaler Entbindung kontrovers diskutiert. Manche Autoren schreiben der vaginalen Entbindung aufgrund der Verformung des Kopfes im Geburtskanal, sowie dem Kontakt mit Wehentätigkeit als Ursache für hämodynamische Schwankungen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IVH zu (Blickstein et al 2006; Wells et al 1995). Andere beschreiben die Sectio als prognostisch günstig (Högberg et al 2007; Munz et al 2005; Salafia et al 1995). In anderen Untersuchungen konnte dieser vermeintliche Vorteil der Sectio in Bezug auf das Hirnblutungsrisiko nur für die primäre Sectio am wehenfreien Uterus im Vergleich zur vaginalen Geburt nach mehrstündigem Bestehen von Wehentätigkeit bestätigt werden (Leviton et al 1991; Wylie et al 2008).

Die Mehrlingsgravidität wird in mehreren Studien als weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer IVH diskutiert (Blickstein et al 2006; Fanaroff et al 2007; Jensen et al 1992). Andere Autoren konnten dies jedoch nicht bestätigen (Gleissner et al 2000; Larroque et al 2003). In einer großen europaweiten Studie von Papiernik et al (MOSAIC-Studie) mit einer Fallzahl von 1254 Zwillingen im Vergleich zu 3586

Einlingen im Alter von 24-31 vollendeten SSW zeigte sich im Gesamtkollektiv kein Unterschied des Outcomes zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe der Zwillinge mit einem GA von 24-27 vollendeten SSW zeigte sich jedoch im Vergleich zu Einlingen des selben GA ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer IVH, insbesondere bei Zwillingen mit gleichem Geschlecht und diskordantem GG (Papiernik et al 2010). Die Mehrlingsschwangerschaft per se ist jedoch ein Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit im Allgemeinen, sowie für die assoziierten Komplikationen. 10% der Mehrlinge werden bereits vor dem Ende der 32. SSW geboren (Krampl et al 2007; Papiernik et al 2010; Stock et al 2010; Weichert et al 2015). Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte keine signifikante Häufung der IVH-Inzidenz in der Gruppe der Mehrlinge beobachtet werden. Der Anteil an Mehrlingen betrug 34,1%. Von diesen waren 62 Kinder (23,75%) von einer Hirnblutung betroffen, wohingegen 115 der Einlinge (22,82%) eine Hirnblutung erlitten.

Das durchschnittliche GA im Gesamtkollektiv lag bei 28,66 SSW, das der Kinder ohne IVH bei 29,15 SSW und das der Kinder mit IVH bei 27,05 SSW. Das durchschnittliche GG lag bei 1150,52g, in der Gruppe der Kinder ohne IVH bei 1210,52g, in der Gruppe der Kinder mit IVH bei 947,82g. Sowohl das GA, als auch das GG waren in der Gruppe der Kinder mit IVH hoch signifikant niedriger ($p=0,000$). Die inverse Korrelation zwischen GA und GG in Bezug zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer IVH wurde in der Literatur bereits vielfach beschrieben (Bassan et al 2006; Linder et al 2003; Stoll et al 2010; Vergani et al 2000). Dies ist bedingt durch die allgemein zunehmende Unreife, sowie vor allem der Unreife des Gehirns mit abnehmendem GA und GG. Mit zunehmender Unreife steigt die Vulnerabilität des Gehirns. Eine der Hauptursachen ist die hohe Empfindlichkeit der Gefäße im Bereich der Germinalmatrix mit unzureichend entwickeltem Stützgewebe der Gefäßwände gegenüber Änderungen des zerebralen Blutflusses, welche eine IVH verursachen können (Ballabh 2010; Kuperman et al 2011; McKechnie et al 2010; Perlman 2009; Volpe 1989).

Somit sind vor allem die kleinsten Frühgeborenen und die Kinder mit dem niedrigsten GA von Hirnblutungen betroffen und haben eine höhere Rate an schwereren Blutungen (Martin 2011; Wells et al 1995). Dies zeigte sich auch im vorliegenden Kollektiv. Hier hatten 76 Kinder in der Gruppe $<27+6$ SSW (27,24%) eine höhergradige Hirnblutung, wohingegen nur 12 aller älteren Kinder (2,47%) eine Hirnblutung Grad III oder IV entwickelten.

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich das Gestationsalter von <27+6 SSW als entscheidender unabhängiger Risikofaktor im vorliegenden Patientenkollektiv mit einer um den Faktor 45 erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hirnblutung.

Cuestas et al beschreiben in ihrem Studienkollektiv eine erhöhte Inzidenz von Hirnblutungen bei männlichen Frühgeborenen (Cuestas et al 2009). Dies wurde auch von anderen Autoren untersucht (Fanaroff et al 2007; Gleissner et al 2000; Khalessi et al 2014), jedoch mit uneinheitlicher Ergebnislage. Anhand der vorliegenden Daten konnte, auch unter Berücksichtigung des GA, keine Blutungshäufigkeit bei männlichen Frühgeborenen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass jüngere männliche Frühgeborene (GA <27+6 SSW) häufiger schwere Hirnblutungen entwickelten und Mädchen mit einem GA >28 SSW weniger häufig von einer schweren Hirnblutung betroffen waren.

Der Apgar-Wert bzw. der CRIB-Score beurteilen beide die postpartale kardiorespiratorische Adaptation, sowie das Vorhandensein einer Asphyxie und spiegeln den Reifezustand des Kindes wieder, welcher auch in Zusammenschau mit GA und GG das IVH-Risiko entscheidend beeinflusst. In Übereinstimmung mit anderen Studien (Jensen et al 1992; Morales 1991; Sarkar et al 2009) ergab die Auswertung der vorliegenden Daten bei Kindern, die eine Hirnblutung erlitten, einen signifikant niedrigeren Apgar-Wert nach einer und nach fünf Minuten ($p=0,000$). Des Weiteren hatten Kinder mit einem höheren CRIB-Score ebenfalls signifikant häufiger Hirnblutungen. Der ergänzend ausgewertete arterielle Nabelschnur-pH-Wert zeigte in der statistischen Berechnung keine Signifikanz.

Perlman et al, sowie weitere Autoren beschreiben ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko im Zusammenhang mit maschineller Beatmung (Aly et al 2012; Khalessi et al 2014; Mohamed et al 2010; Perlman 2009). Hierbei spielen insbesondere die veränderten Druckverhältnisse, sowie Baro- bzw. Volutraumata eine Rolle, die auch auf den zerebralen Blutfluss Einfluss nehmen, was im weiteren Verlauf eine Hirnblutung auslösen kann. Des Weiteren ist die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung Ausdruck eines schwerwiegenden ANS. Bei der Berechnung der Daten des vorliegenden Patientenkollektivs wurden die CPAP-Beatmung, sowie die maschinelle Beatmung mit Intubation als ein gemeinsamer Faktor ausgewertet. Die Inzidenz der maschinellen Beatmung lag bei 60,65%. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte

sich auch unter Berücksichtigung des GA ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung jeglicher Form der Atemhilfe und dem erhöhten Risiko für das Auftreten einer IVH ($p=0,000$). Dies entsprach einer IVH-Inzidenz in der Gruppe der beatmeten Kinder von 35,3% ($n=164$), wohingegen nur 4,4% ($n=12$) der Kinder ohne maschinelle Beatmung eine IVH entwickelten. Die multivariate Regressionsanalyse bestätigte zudem die maschinelle Beatmung als unabhängigen Risikofaktor mit einer um den Faktor 24 erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer IVH.

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der NO-Therapie und dem Auftreten einer IVH ($p=0,000$), sowie den IVH-Graden. Bei Anwendung der NO-Therapie kam es signifikant häufiger zu höhergradigen Hirnblutungen ($p=0,000$). Diese Signifikanz blieb auch nach Berücksichtigung des GA bestehen. Lediglich in der Gruppe <24 SSW konnte am ehesten aufgrund der geringen Fallzahl ($n=6$) keine Signifikanz nachgewiesen werden. Diese Gruppe erhielt jedoch signifikant häufiger eine NO-Therapie, als Frühgeborene mit einem GA >24 SSW ($p=0,000$).

Die Datenlage in der Literatur ist sehr uneinheitlich. Manche Studien zeigten sogar eine erniedrigte IVH-Rate unter Anwendung der iNO-Therapie, andere Autoren jedoch diskutieren eine erhöhte Rate, die zum vorzeitigen Abbruch von Studien führte (Hoehn et al 2000; Hoehn et al 2006; Steinhorn et al 2007; Wirbelauer et al 2010). Da es sich bei der NO-Therapie um eine Rescue-Therapie bei respiratorischem Versagen im Rahmen eines schweren ANS handelt, ist denkbar, dass nicht die NO-Gabe an sich das Hirnblutungsrisiko steigert, sondern dass die iNO-Therapie die Schwere des ANS widerspiegelt, welches seinerseits das IVH-Risiko deutlich erhöht.

Die systemische Gabe von Katecholaminen erfolgt bei persistierender Hypotension oder Kreislaufversagen und kann zu einer zerebralen Hyperperfusion führen, was bei Kindern mit unreifen zerebralen Strukturen eine Hirnblutung auslösen kann (Al-Aweel et al 2001; Funato et al 1992; Messerschmidt et al 2008; Pellicer et al 2005). Jedoch erhöht eine Hypotension per se die Auftretenswahrscheinlichkeit von Hirnblutungen (Faust et al 2015).

In unserer Studie zeigte sich unter Berücksichtigung des GA ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Applikation von Katecholaminen und dem Auftreten einer IVH ($p=0,000$). In diesem Zusammenhang wird in der Literatur auch die Gabe

von Plasmaexpandern und Erythrozytenkonzentraten bei Hypotonie diskutiert (Christensen 2012; Garland et al 1995), die mit dem Auftreten von IVH's in Verbindung gebracht werden. Ein Nachteil der hier vorliegenden Studie ist, dass zwar die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erfasst wurde, jedoch nicht der Zeitpunkt. Aufgrund dessen kann keine Aussage getroffen werden bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen im Zusammenhang mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

Ein weiterer Nachteil dieser Studie ist, dass die Hypotension als Indikation für die Applikation von Katecholaminen nicht separat erfasst wurde. Somit kann im vorliegenden Kollektiv nicht zwischen einer IVH als Folge der Hypotension respektive als Folge der Katecholamingabe differenziert werden.

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass im vorliegenden Patientenkollektiv die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hirnblutung bei Applikation von Katecholaminen um den Faktor 10 erhöht wurde.

Das ANS ist ein in der Literatur vielfältig beschriebener wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten einer IVH. Die Inzidenz wird mit 30-80% angegeben (je niedriger das GA, desto höher die Inzidenz) (Fanaroff et al 2003; Gleissner et al 2000; Gortner 2010; Gortner et al 2011; Krediet et al 2006). Auch ein ANS kann über veränderte intrathorakale und venöse Druckverhältnisse einen fluktuierenden zerebralen Blutfluss bedingen und aufgrund der entstehenden ischämischen Läsionen der Germinalmatrix eine Hirnblutung verursachen (Krediet et al 2006; Kuperman et al 2011; Smit et al 2013). Unsere Ergebnisse zeigten mit $p=0,000$ unter Berücksichtigung des GA einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen einem ANS und der IVH. Die Inzidenz des ANS lag bei 79,5%, wovon 28,2% der Kinder eine IVH entwickelten. Des Weiteren zeigte sich, dass der ANS-Grad mit dem Grad der IVH korrelierte ($p=0,000$).

Das Auftreten eines Pneumothoraxes führt zu Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse, was aufgrund der mangelnden Autoregulationsfähigkeit der zerebralen Durchblutung von Frühgeborenen zu einem plötzlichen intrakraniellen Druckanstieg führt, welcher letztlich eine Hirnblutung auslösen kann (Bösche et al 1996; Freudenberg et al 1983; Kuperman et al 2011; Logan et al 2013). Hinzu kommt, dass die Genese des Pneumothoraxes meist die Anwendung maschineller Beatmung ist und somit eine schwere respiratorische Insuffizienz bei manifestem ANS widerspiegelt, was per se ein Risikofaktor für die IVH ist. Im vorliegenden

Kollektiv kam es in 67 Fällen zum Auftreten eines Pneumothoraxes. In dieser Gruppe entwickelten 56,7% (n=38) der Kinder eine Hirnblutung, wohingegen nur 20 der Kinder (n=136) ohne gleichzeitiges Vorliegen eines Pneumothoraxes eine IVH erlitten. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich auch im vorliegenden Kollektiv unter Berücksichtigung des GA ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Pneumothorax und der IVH ($p=0,000$). Des Weiteren ergab die multivariate Regressionsanalyse im vorliegenden Patientenkollektiv eine Erhöhung des Risikos für eine IVH bei Auftreten eines Pneumothoraxes um den Faktor 16.

Jaleel et al zeigten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem hämodynamisch relevanten PDA und dem Auftreten einer IVH (Jaleel et al 2013). Dies konnten auch andere Autoren bestätigen. Ursächlicher Mechanismus ist der verminderte Perfusionsdruck, sowie die systemischen Blutdruckschwankungen, die die Perfusion des Gehirns beeinträchtigen und somit eine IVH auslösen können (Ballabh 2010; Mercanti et al 2009; Mohamed et al 2010; Perlman 2009; Sarkar et al 2009). Unsere Daten zeigten eine PDA-Inzidenz von 45,75% (n=350) und ergaben einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines hämodynamischen PDA und dem Auftreten einer IVH ($p=0,000$).

In der Literatur ist das Auftreten einer Infektion des Kindes mehrfach als Risikofaktor für die Entstehung einer IVH diskutiert worden (Brunner et al 2013; Gortner et al 2011; Stoll et al 2003). Im hier vorliegenden Patientenkollektiv wurde ausschließlich das Auftreten einer early onset-Infektion ausgewertet. Die early onset-Sepsis und die early onset-Pneumonie wurden vereinfachend als ein Faktor berechnet. Es zeigte sich unter Berücksichtigung des GA ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer early onset-Infektion und der IVH ($p=0,000$). Von 271 Kindern (35,42%) in der Gruppe mit EOS entwickelten 108 Kinder (39,9%) eine IVH, wohingegen nur 69 der Kinder ohne EOS (14%) eine IVH erlitten.

Neben der IVH zählen auch ROP, NEC und BPD als entscheidende Einflussgrößen auf das Langzeitoutcome von Frühgeborenen, da sie je nach Schweregrad den klinischen Verlauf entscheidend beeinflussen. Alle drei genannten Morbiditäten treten jedoch erst im weiteren Verlauf auf und haben somit keinen Einfluss auf die Entstehung einer IVH. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte jedoch gezeigt werden, dass vor allem höhergradige Hirnblutungen signifikant mit dem Auftreten einer oder mehrerer der drei Morbiditäten im weiteren Verlauf assoziiert sind. Es

waren insgesamt 42,3% aller Kinder (n=311) von mindestens einer der drei Erkrankungen betroffen, wovon 102 Kinder (65%) zudem eine IVH entwickelten. Es ist jedoch anzunehmen, dass nicht die Hirnblutung ursächlich ist, sondern dass diese die generelle Unreife der betroffenen Frühgeborenen widerspiegelt, welche die Kinder vulnerabler macht für das zusätzliche Auftreten von mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten Morbiditäten. Denn sowohl für die ROP, als auch für NEC und BPD ist die Unreife als unabhängiger Risikofaktor vielfach in der Literatur beschrieben worden.

Die Mortalitätsrate im vorliegenden Patientenkollektiv lag bei 5,4% (n=41). In der Literatur ist eine große Spannweite von 8-20% zu finden (Fanaroff et al 2003; Fanaroff et al 2007; Kuperman et al 2013; Obladen et al 2008; Stoll et al 2015; Zeitlin et al 2008). Dies ist am ehesten den unterschiedlichen Studiendesigns mit verschiedenen Studieneinschlusskriterien vor allem bei der oberen Altersgrenze geschuldet.

In der vorliegenden Studie wurden Kinder bis zur Vollendung der 32. SSW mit erfasst, wodurch im Vergleich zu anderen Studien mehr reifere Kinder vorhanden waren, die per se eine niedrigere Mortalitätsrate haben, da diese invers assoziiert ist mit dem GA (Stoll et al 2010). Ein Teil der Studien schloss Kinder, die innerhalb der ersten 12 Stunden verstarben, in der statistischen Analyse aus. Diese waren in unserer Studie formal nicht ausgeschlossen. Durch das fehlende Einverständnis der Eltern aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen Geburt und Todeszeitpunkt konnten sie jedoch häufig nicht in die Studie eingeschlossen werden. Hinzu kam, dass sich auch bei vorliegendem Einverständnis der Eltern aufgrund fehlender Daten und Proben häufig unvollständige Datensätze ergaben, die nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten. Aus diesem Grund ist eine Verschiebung der Ergebnisse hin zu reiferen und damit „gesünderen“ Kindern mit niedrigerer Mortalitätsrate sehr wahrscheinlich.

In unserem Kollektiv war das Auftreten einer IVH signifikant mit der Mortalität vergesellschaftet. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Hirnblutung und der Mortalität. Somit waren höhergradige Blutungen mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Diese Beobachtung ist auch in der Literatur beschrieben worden (Kuperman et al 2013).

Eine höhere Notwendigkeit an verschiedenen medikamentösen Therapien und die maschinelle Beatmung sind jeweils für sich genommen Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer IVH assoziiert sind. Diese sind aber auch ein Zeichen der Unreife, welche per se ebenfalls ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung einer Hirnblutung ist. Somit sollte das primäre Ziel die Vermeidung der Frühgeburtlichkeit sein.

Nach aktueller Datenlage ist am ehesten von systemischen Druckschwankungen mit der Folge von intrazerebralen Durchblutungsstörungen aufgrund der mangelnden Autoregulationsfähigkeit von sehr unreifen Frühgeborenen als Hauptursache für die Entstehung intraventrikulärer Hirnblutungen auszugehen. Dies gilt sowohl für Ereignisse vor bzw. während, als auch nach der Geburt.

Somit muss das Ziel aller perinatologischen Interventionen, sowohl auf Seiten der Gynäkologen, als auch der Neonatologen sein, möglichst in Form von „minimal handling“ zu agieren und jegliche Stressoren zu vermeiden. Hierzu gehört zunächst die pränatale Steroidgabe an die Mutter zur Lungenreifeinduktion, sowie die individuelle Entscheidung über einen möglichst schonenden Geburtsmodus. Des Weiteren gilt es, eine perinatale Asphyxie sowie das Auftreten schwerer Atemstörungen zu vermeiden. Bei Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung sollte ein möglichst wenig invasives Vorgehen mit Einstellung schonender Beatmungsdrücke angestrebt werden. Letztlich sollten jegliche Prozeduren vermieden werden, die das Frühgeborene einer Stresssituation aussetzen.

Es bedarf weiterhin intensiver Forschung, um die steigende Inzidenz der Frühgeburtlichkeit zu senken und damit den wichtigsten Risikofaktor für Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode zu minimieren.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abildgaard, U., and Heimdal, K. (2013). Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 166, 117-123.
2. Al-Aweel, I., Pursley, D.M., Rubin, L.P., Shah, B., Weisberger, S., and Richardson, D.K. (2001). Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 21, 272-278.
3. Alfirevic, Z., Milan, S.J., and Livio, S. (2013). Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *The Cochrane database of systematic reviews* 9, Cd000078.
4. Al-Jameil, N., Aziz Khan, F., Fareed Khan, M., and Tabassum, H. (2014). A brief overview of preeclampsia. *Journal of clinical medicine research* 6, 1-7.
5. Aloizos, S., Seretis, C., Liakos, N., Aravosita, P., Mystakelli, C., Kanna, E., and Gourgiotis, S. (2013). HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 33, 331-337.
6. Aly, H., Hammad, T.A., Essers, J., and Wung, J.T. (2012). Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain & development* 34, 201-205.
7. Ancel, P.Y., Marret, S., Larroque, B., Arnaud, C., Zupan-Simunek, V., Voyer, M., Roze, J.C., Matis, J., Burguet, A., Ledesert, B., *et al.* (2005). Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* 193, 178-184.
8. Andres, R.L., Saade, G., Gilstrap, L.C., Wilkins, I., Witlin, A., Zlatnik, F., and Hankins, G.V. (1999). Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *American journal of obstetrics and gynecology* 181, 867-871.
9. Apgar, V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia* 32, 260-267.
10. AQUA (2014): NEO - Neonatologie: Qualitätskriterien; Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014, SQG - Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen / Leistungsbereiche / Perinatalmedizin. Online: <https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/neonatologie.html>, Stand: 19.05.2015.
11. Arad, I., Braunstein, R., and Bar-Oz, B. (2008). Neonatal outcome of inborn and outborn extremely low birth weight infants: relevance of perinatal factors. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 10, 457-461.
12. Armstrong, L., and Stenson, B.J. (2007). Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 92, F430-434.

13. Auerbach, A., Eventov-Friedman, S., Arad, I., Peleg, O., Bdolah-Abram, T., Bar-Oz, B., and Zangen, D.H. (2013). Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *The Journal of pediatrics* 163, 388-393.
14. AWMF (2006): Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/029. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-029.html>, Stand: 06/2006.
15. AWMF (2009): Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/014. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-014.html>, Stand: 06/2009.
16. AWMF (2009): Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/021. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-021.html>, Stand: 02/2009.
17. AWMF (2010): Nekrotisierende Enterokolitis (NEK), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/009. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-009.html>, Stand: 11/2010.
18. AWMF (2011): Symptomatischer Ductus arteriosus des Frühgeborenen - Diagnostik und Therapie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/015. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-015.html>, Stand: 08/2011.
19. AWMF (2012): Vaginal-operative Entbindungen, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/023. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-023.html>, Stand: 05/2012.
20. AWMF (2012): Zerebrale Anfälle beim Neugeborenen, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/011. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-011.html>, Stand: 08/2012.
21. AWMF (2013): Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/018. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>, Stand: 12/2013.
22. AWMF (2014): Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-019.html>, Stand: 30.04.2014.
23. AWMF (2014): Therapie idiopatischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/013. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-013.html>, Stand: 04/2014.
24. Ballabh, P. (2010). Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 67, 1-8.
25. Bartmann, P. (2012). Kapitel 6.1 Besonderheiten während der Neugeborenenperiode. In *Pädiatrie (Duale Reihe)*, L. Gortner, S. Meyer, and F.C. Sitzmann, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 94-104.
26. Bassan, H., Feldman, H.A., Limperopoulos, C., Benson, C.B., Ringer, S.A., Veracruz, E., Soul, J.S., Volpe, J.J., and Plessis, A.J.d. (2006). Periventricular Hemorrhagic Infarction: Risk Factors and Neonatal Outcome. *Pediatric neurology* 35, 85-92.

27. Bell, M.J., Ternberg, J.L., Feigin, R.D., Keating, J.P., Marshall, R., Barton, L., and Brotherton, T. (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* 187, 1-7.
28. Berkman, N.D., Thorp Jr, J.M., Lohr, K.N., Carey, T.S., Hartmann, K.E., Gavin, N.I., Hasselblad, V., and Idicula, A.E. (2003). Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *American journal of obstetrics and gynecology* 188, 1648-1659.
29. Berman, L., and Moss, R.L. (2011). Necrotizing enterocolitis: an update. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 16, 145-150.
30. Berner, R., and Roos, R. (2012). Kapitel 6.7 Bakterielle Infektionskrankheiten. In *Pädiatrie (Duale Reihe)*, L. Gortner, S. Meyer, and F.C. Sitzmann, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 135-143.
31. Bhat Yellanthoor, R., and Ramdas, V. (2014). Frequency and intensive care related risk factors of pneumothorax in ventilated neonates. *Pulmonary medicine* 2014, 727323.
32. Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M.Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., *et al.* (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 379, 2162-2172.
33. Blickstein, I., and Green, T. (2007). Umbilical cord blood gases. *Clinics in perinatology* 34, 451-459.
34. Blickstein, I., Reichman, B., Lusky, A., and Shinwell, E.S. (2006). Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *American journal of obstetrics and gynecology* 194, 1329-1333.
35. Bösche, C., Genzel-Boroviczény, O., Hepp, H., Knitza, R., Versmold, H., and Roos, R. (1996). Mortalität, Geburtsmodus, Pneumothorax und intrakranielle Blutungen bei 859 extrem Frühgeborenen zwischen 1984-1992. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56, 322-327.
36. Briese, V. (1999). Chorioamnionitis. *Gynäkologe* 32, 507-511.
37. Brunner, B., Hoeck, M., Schermer, E., Streif, W., and Kiechl-Kohlendorfer, U. (2013). Patent ductus arteriosus, low platelets, cyclooxygenase inhibitors, and intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *The Journal of pediatrics* 163, 23-28.
38. Bühner, C., and Roll, C. (2010). Kapitel 11.5 Kreislauftherapie. In *Neonatologie*, G. Jorch, and A. Hübner, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 262-268.
39. Büscher, U., Horstkamp, B., Wessel, J., Chen, F.C.K., and Dudenhausen, J.W. (2000). Frequency and significance of preterm delivery in twin pregnancies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 69, 1-7.
40. Catlin, E.A., Carpenter, M.W., Brann, B.S.t., Mayfield, S.R., Shaul, P.W., Goldstein, M., and Oh, W. (1986). The Apgar score revisited: influence of gestational age. *The Journal of pediatrics* 109, 865-868.

41. Cherian, S., Whitelaw, A., Thoresen, M., and Love, S. (2004). The pathogenesis of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland) 14, 305-311.
42. Christensen, R.D. (2012). Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Seminars in perinatology* 36, 283-289.
43. Chuang, Y.-C., Hsu, M.-J., Liu, Y.-H., and Wang, Y.-L. (2004). Outcome of Premature Infants Born Prior to 32 Weeks' Gestation with Intraventricular Hemorrhage. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 43, 211-215.
44. Clark, C.E., Clyman, R.I., Roth, R.S., Sniderman, S.H., Lane, B., and Ballard, R.A. (1981). Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *The Journal of pediatrics* 99, 625-628.
45. Classification of Retinopathy of, P. (2005). The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Archives of Ophthalmology* 123, 991-999.
46. Coalson, J.J. (2006). Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology* 30, 179-184.
47. Couchard, M., Polge, J., and Bomsel, F. (1974). [Hyaline membrane disease: diagnosis, radiologic surveillance, treatment and complications]. *Ann Radiol* (Paris) 17, 669-683.
48. Cousens, S., Blencowe, H., Gravett, M., and Lawn, J.E. (2010). Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *International journal of epidemiology* 39 Suppl 1, i134-143.
49. Cuestas, E., Bas, J., and Pautasso, J. (2009). Sex differences in intraventricular hemorrhage rates among very low birth weight newborns. *Gend Med* 6, 376-382.
50. Curtin, W.M., and Weinstein, L. (1999). A review of HELLP syndrome. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 19, 138-143.
51. Dargaville, P.A., Aiyappan, A., De Paoli, A.G., Dalton, R.G., Kuschel, C.A., Kamlin, C.O., Orsini, F., Carlin, J.B., and Davis, P.G. (2013). Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 104, 8-14.
52. Deeg, K.H., Staudt, F., and v Rohden, L. (1999). Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in Med* 20, 165-170.
53. Destatis (2015): Frauen mit Mehrlingsgeburten, Statistisches Bundesamt Destatis. Online: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMehrlinge.html>, Stand: 2013.
54. DGGG (2008): Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifeung (ACS), Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen 015069_012008. Online: http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/?eID=dam_frontend_push&docID=2132, Stand: 08/2008.

55. Dietl, J., Dannecker, G., Goreizki, K., and Hirsch, H.A. (1988). «Fetal outcome» nach Sektio bei der frühen Frühgeburt. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 48, 13-15.
56. Dockter, G., and Engelmann, G. (2012). Kapitel 4.1 Natürliche Ernährung in der Neugeborenen- und frühen Säuglingsperiode. In *Pädiatrie (Duale Reihe)*, L. Gortner, S. Meyer, and F.C. Sitzmann, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 62-66.
57. Fanaroff, A.A., Hack, M., and Walsh, M.C. (2003). The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Seminars in perinatology* 27, 281-287.
58. Fanaroff, A.A., Stoll, B.J., Wright, L.L., Carlo, W.A., Ehrenkranz, R.A., Stark, A.R., Bauer, C.R., Donovan, E.F., Korones, S.B., Laptook, A.R., *et al.* (2007). Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 196, 147.e141-147.e148.
59. Faust, K., Hartel, C., Preuss, M., Rabe, H., Roll, C., Emeis, M., Wieg, C., Szabo, M., Herting, E., and Gopel, W. (2015). Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 100, F388-392.
60. Finas, D., and Altgassen, C. (2007). Kapitel 17 Notfälle. In *Gynäkologie und Geburtshilfe*, K. Diedrich, A. Schultze-Mosgau, W. Holzgreve, W. Jonat, K.-T. Schneider, and J. Weiss, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 593-613.
61. Freudenberg, V. (1983). Der Pneumothorax als Wegbereiter einer zerebralen Blutung des Frühgeborenen. *Klin Padiatr* 195, 138-139.
62. Funato, M., Tamai, H., Noma, K., Kurita, T., Kajimoto, Y., Yoshioka, Y., and Shimada, S. (1992). Clinical events in association with timing of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *The Journal of pediatrics* 121, 614-619.
63. Gantert, M., Been, J.V., Gavilanes, A.W., Garnier, Y., Zimmermann, L.J., and Kramer, B.W. (2010). Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 30 Suppl, S21-30.
64. Gardner, M.O., Papile, L.A., and Wright, L.L. (1997). Antenatal corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics and gynecology* 90, 851-853.
65. Garland, J.S., Buck, R., and Leviton, A. (1995). Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *The Journal of pediatrics* 126, 272-279.
66. Garnier, Y., Gantert, M., and Berger, R. (2004). Perinatale Hirnschädigung: Bedeutung der intrauterinen Infektion. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 64, 464-472.
67. Gleissner, M., Jorch, G., and Avenarius, S. (2000). Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *Journal of perinatal medicine* 28, 104-110.
68. Göpel, W., Gortner, L., Kohlmann, T., Schultz, C., and Moller, J. (2001). Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 90, 1021-1024.

69. Göpel, W., Kribs, A., Ziegler, A., Laux, R., Hoehn, T., Wieg, C., Siegel, J., Avenarius, S., von der Wense, A., Vochem, M., *et al.* (2011). Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England) 378, 1627-1634.
70. Gortner, L. (2008). Langzeitprognose sehr unreifer Frühgeborener. *Klin Padiatr* 220, 55-56.
71. Gortner, L. (2010). Kapitel 10.2 Idiopathisches Atemnotsyndrom. In *Neonatalogie*, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 166-172.
72. Gortner, L., and Bartmann, P. (2012). Kapitel 6.5 Krankheiten der Atmungsorgane. In *Pädiatrie (Duale Reihe)*, L. Gortner, S. Meyer, and F.C. Sitzmann, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 119-126.
73. Gortner, L., Bartmann, P., Pohlandt, F., Bernsau, U., Porz, F., Hellwege, H.H., Seitz, R.C., Hieronimi, G., Bremer, C., Jorch, G., *et al.* (1992). Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatric pulmonology* 14, 4-9.
74. Gortner, L., Misselwitz, B., Milligan, D., Zeitlin, J., Kollée, L., Boerch, K., Agostino, R., Van Reempts, P., Chabernaude, J.L., Bréart, G., *et al.* (2011). Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology* 99, 112-117.
75. Gortner, L., and Reiss, I. (2010). Inhaled nitric oxide for premature babies. *Lancet* (London, England) 376, 1985; author reply 1985-1986.
76. Gortner, L., and Tutdibi, E. (2011). Respiratorische Erkrankungen bei Früh- und Neugeborenen – Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 215, 145-151.
77. Gortner, L., Wauer, R.R., Hammer, H., Stock, G.J., Heitmann, F., Reiter, H.L., Kuhl, P.G., Moller, J.C., Friedrich, H.J., Reiss, I., *et al.* (1998). Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 102, 1153-1160.
78. Groome, L.J., Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., Davis, R.O., and Copper, R.L. (1992). Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *American journal of obstetrics and gynecology* 167, 873-879.
79. Heckmann, M. (2008). Pathogenese der Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 105, 1101-1107.
80. Hentschel, R. (2010). Kapitel 10.8 Extrapulmonal bedingte Einschränkung der Alveolaroberfläche. In *Neonatalogie*, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 202-210.
81. Hentschel, R. (2010). Kapitel 10.10 Atemunterstützende Verfahren und Beatmungstherapie In *Neonatalogie*, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 213-225.
82. Hill, A., Perlman, J.M., and Volpe, J.J. (1982). Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics* 69, 144-149.

83. Hoehn, T., Krause, M.F., and Bühner, C. (2000). Inhalative Stickstoffmonoxidtherapie bei Frühgeborenen. *Klin Padiatr* 212, 47-52.
84. Hoehn, T., Krause, M.F., and Bühner, C. (2006). Meta-Analysis of Inhaled Nitric Oxide in Premature Infants: An Update. *Klin Padiatr* 218, 57-61.
85. Högberg, U., and Holmgren, P.A. (2007). Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86, 693-700.
86. Holzgreve, W., Geipel, A., Hösli, I., Löning, M., Schneider, K.T.M., Surbek, P.V., and Tercanli, S. (2007). Kapitel 16 Pathologie von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. In *Gynäkologie und Geburtshilfe*, K. Diedrich, A. Schultze-Mosgau, W. Holzgreve, W. Jonat, K.-T. Schneider, and J. Weiss, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 477-589.
87. Hübner, A., and Dawczynski, J. (2010). Kapitel 22.8 Retinopathia praematurorum. In *Neonatologie*, G. Jorch, and A. Hübner, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 567-570.
88. Hummler, H.D., Groneck, P., Pohlandt, F., and Speer, C.P. (2002). Vor- und Nachteile einer postnatalen Glukokortikosteroidtherapie bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 150, 710-723.
89. Hummler, H.D., Poets, C., Vochem, M., Hentschel, R., and Linderkamp, O. (2006). Mortalität und Morbidität sehr unreifer Frühgeborener in Baden-Württemberg in Abhängigkeit von der Klinikgröße. Ist der derzeitige Grad der Regionalisierung ausreichend? *Z Geburtshilfe Neonatol* 210, 6-11.
90. Inagaki, T., Kawaguchi, T., Yamahara, T., Kitamura, N., Ryu, T., Kinoshita, Y., Yamanouchi, Y., Kaneko, K., and Kawamoto, K. (2012). Management of intraventricular hemorrhage in preterm infants with low birth weight. *Acta Neurochir Suppl* 113, 173-175.
91. Jaleel, M.A., and Rosenfeld, C.R. (2013). Patent ductus arteriosus and intraventricular hemorrhage: a complex association. *The Journal of pediatrics* 163, 8-10.
92. Jensen, A., Klingmüller, V., Künzel, W., and Sefkow, S. (1992). Das Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52, 6-20.
93. Kandragu, H., Murki, S., Subramanian, S., Gaddam, P., Deorari, A., and Kumar, P. (2013). Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Neonatology* 103, 148-154.
94. Käsmann-Kellner, B., and Seitz, B. (2012). Kapitel 24.10 Erkrankungen der Netzhaut. In *Pädiatrie (Duale Reihe)*, L. Gortner, S. Meyer, and F.C. Sitzmann, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 839-841.
95. Kenet, G., Kuperman, A.A., Strauss, T., and Brenner, B. (2011). Neonatal IVH-mechanisms and management. *Thromb Res* 127 Suppl 3, S120-122.
96. Khalessi, N., Farahani, Z., Shariat, M., and Rezaeizadeh, G. (2014). Risk factors of intracranial hemorrhage in premature neonates. *Acta medica Iranica* 52, 687-689.

97. Kim, J.H. (2014). Necrotizing enterocolitis: the road to zero. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 19, 39-44.
98. Klebermass-Schrehof, K., and Pollak, A. (2010). Kapitel 19.9 Zerebrale Anfälle. In *Neonatologie*, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 500-514.
99. Koletzko, B. (2013). Kapitel 4 Grundlagen der Ernährung im Kindes- und Jugendalter. In *Pädiatrie*, C.P. Speer, and M. Gahr, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 53-69.
100. Kollee, L.A., Cuttini, M., Delmas, D., Papiernik, E., den Ouden, A.L., Agostino, R., Boerch, K., Breart, G., Chabernaude, J.L., Draper, E.S., *et al.* (2009). Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 116, 1481-1491.
101. Kramer, B.W., and Garnier, Y. (2007). Chorioamnionitis - Eine inflammatorische Multiorganerkrankung des Fetus? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 67, 602-610.
102. Krampl, E., and Klein, K. (2007). Frühgeburtlichkeit bei Mehrlingsschwangerschaften. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 47, 64-69.
103. Krediet, T.G., Kavelaars, A., Vreman, H.J., Heijnen, C.J., and van Bel, F. (2006). Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. *The Journal of pediatrics* 148, 740-746.
104. Kuperman, A.A., Brenner, B., and Kenet, G. (2013). Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation--ambivalent perspectives? *Thromb Res* 131 Suppl 1, S35-38.
105. Kuperman, A.A., Kenet, G., Papadakis, E., and Brenner, B. (2011). Intraventricular hemorrhage in preterm infants: coagulation perspectives. *Semin Thromb Hemost* 37, 730-736.
106. Landmann, E., Misselwitz, B., Steiss, J.O., and Gortner, L. (2008). Mortality and morbidity of neonates born at <26 weeks of gestation (1998-2003). A population-based study. *Journal of perinatal medicine* 36, 168-174.
107. Larroque, B., Marret, S., Ancel, P.Y., Arnaud, C., Marpeau, L., Supernant, K., Pierrat, V., Roze, J.C., Matis, J., Cambonie, G., *et al.* (2003). White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *The Journal of pediatrics* 143, 477-483.
108. Laughon, M., Bose, C., Allred, E., O'Shea, T.M., Van Marter, L.J., Bednarek, F., Leviton, A., and Investigators, E.S. (2007). Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 119, 273-280.
109. Leviton, A., Fenton, T., Kuban, K.C., and Pagano, M. (1991). Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *Journal of child neurology* 6, 35-40.
110. Linder, N., Haskin, O., Levit, O., Klinger, G., Prince, T., Naor, N., Turner, P., Karmazyn, B., and Sirota, L. (2003). Risk factors for intraventricular

- hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 111, e590-595.
111. Lindner, U., Hilgendorff, A., Frey, G., and Gortner, L. (2008). Drug Utilisation in Very Preterm Infants: Any Changes during the Past Decade? *Klin Padiatr* 220, 238-242.
 112. Liu, L., Johnson, H.L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J.E., Rudan, I., Campbell, H., Cibulskis, R., Li, M., *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 379, 2151-2161.
 113. Liu, Z., Tang, Z., Li, J., and Yang, Y. (2014). Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. *Pediatrics and neonatology* 55, 35-40.
 114. Logan, J.W., Westra, S.J., Allred, E.N., O'Shea, T.M., Kuban, K., Paneth, N., Leviton, A., and investigators, E.S. (2013). Antecedents of perinatal cerebral white matter damage with and without intraventricular hemorrhage in very preterm newborns. *Pediatric neurology* 49, 88-96.
 115. Luttkus, A., Rey, M., Metze, B., Dudenhausen, J.W., and Obladen, M. (1992). Senkung von Häufigkeit und Morbidität sehr untergewichtiger Frühgeborener nach mütterlichem Transport in ein perinatales Zentrum*. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52, 257-263.
 116. Martin, J.B. (2011). Prevention of Intraventricular Hemorrhages and Periventricular Leukomalacia in the Extremely Low Birth Weight Infant. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 11, 141-152.
 117. Mathers, N.J., and Pohlandt, F. (1987). Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 146, 147-151.
 118. Mattern, D., Straube, B., and Hagen, H. (1996). Der Einfluß geburtshilflicher und perinatologischer Parameter auf die Mortalität von Frühgeborenen der Gewichtsklasse ≤ 1500 g*. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56, 654-659.
 119. McKechnie, L., and Levene, M. (2010). Prevention of periventricular haemorrhage. *Paediatrics and Child Health* 20, 362-366.
 120. Ment, L.R., Vohr, B.R., Makuch, R.W., Westerveld, M., Katz, K.H., Schneider, K.C., Duncan, C.C., Ehrenkranz, R., Oh, W., Philip, A.G., *et al.* (2004). Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *The Journal of pediatrics* 145, 832-834.
 121. Mercanti, I., Boubred, F., and Simeoni, U. (2009). Therapeutic closure of the ductus arteriosus: benefits and limitations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22 Suppl 3, 14-20.
 122. Messerschmidt, A., Prayer, D., Brugger, P.C., Boltshauser, E., Zoder, G., Sterniste, W., Pollak, A., Weber, M., and Birnbacher, R. (2008). Preterm birth and disruptive cerebellar development: Assessment of perinatal risk factors. *European Journal of Paediatric Neurology* 12, 455-460.
 123. Meyer, S., and Gortner, L. (2013). Necrotizing enterocolitis in preterm infants. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 37, 13.
 124. Miller, S.S., and Rhine, W.D. (2008). Inhaled nitric oxide in the treatment of preterm infants. *Early human development* 84, 703-707.

125. Mirza, H., Oh, W., Laptook, A., Vohr, B., Tucker, R., and Stonestreet, B.S. (2013). Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: association between incidence and timing of drug administration. *The Journal of pediatrics* 163, 706-710 e701.
126. Mohamed, M.A., and Aly, H. (2010). Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 95, F403-407.
127. Moore, T., Hennessy, E.M., Myles, J., Johnson, S.J., Draper, E.S., Costeloe, K.L., and Marlow, N. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ (Clinical research ed)* 345, e7961.
128. Morales, W.J. (1991). Antenatal therapy to minimize neonatal intraventricular hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 34, 328-335.
129. Morgan, J.A., Young, L., and McGuire, W. (2011). Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Current opinion in infectious diseases* 24, 183-189.
130. Morken, N.-H. Preterm birth: new data on a global health priority. *The Lancet* 379, 2128-2130.
131. Mukerji, A., Shah, V., and Shah, P.S. (2015). Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 136, 1132-1143.
132. Müller, K. (1986). Der Einfluss des Entbindungsverfahrens auf die perinatale Mortalitaet und neonatale Morbiditytaet untergewichtiger Beckenendlagen. *Zentralbl Gynaekologie* 108, 1465-1472.
133. Munz, W., Seufert, R., Stopfkuchen, H., Schmidt, W., and Pollow, K. (2005). Untersuchungen des perinatalen Zustandes bei frühgeborenen Kindern mit weniger als 1500 g. *Z Geburtshilfe Neonatol* 209, 29-33.
134. Navaei, F., Aliabadi, B., Moghtaderi, M., and Kelishadi, R. (2010). Predisposing factors, incidence and mortality of pneumothorax in a neonatal intensive care unit in Isfahan, Iran. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics* 12, 417-420.
135. Nissen, M.D. (2007). Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatric respiratory reviews* 8, 195-203.
136. Obladen, M., Metze, B., Henrich, W., Aktas, A., Czernik, C., and Schulz-Baldes, A. (2008). Interdisciplinary surveillance of intraventricular haemorrhage associated conditions in infants <1000 g. *Acta Paediatrica* 97, 731-737.
137. Papiernik, E., Zeitlin, J., Delmas, D., Blondel, B., Kunzel, W., Cuttini, M., Weber, T., Petrou, S., Gortner, L., Kollee, L., *et al.* (2010). Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod* 25, 1035-1043.
138. Papile, L.A., Burstein, J., Burstein, R., and Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* 92, 529-534.

139. Park, H.W., Choi, Y.S., Kim, K.S., and Kim, S.N. (2015). Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 10, e0138114.
140. Patel, R.M., Kandefer, S., Walsh, M.C., Bell, E.F., Carlo, W.A., Laptook, A.R., Sanchez, P.J., Shankaran, S., Van Meurs, K.P., Ball, M.B., *et al.* (2015). Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *The New England journal of medicine* 372, 331-340.
141. Paul, D.A., Leef, K.H., and Stefano, J.L. (2000). Increased leukocytes in infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatric neurology* 22, 194-199.
142. Pellicer, A., Valverde, E., Elorza, M.D., Madero, R., Gaya, F., Quero, J., and Cabanas, F. (2005). Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 115, 1501-1512.
143. Perlman, J.M. (2009). The Relationship Between Systemic Hemodynamic Perturbations and Periventricular-Intraventricular Hemorrhage—A Historical Perspective. *Seminars in Pediatric Neurology* 16, 191-199.
144. Perlman, J.M., and Risser, R. (1996). Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk. *Pediatrics* 97, 456.
145. Perlman, J.M., Risser, R.C., and Gee, J.B. (1997). Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatric neurology* 17, 29-33.
146. PROGRESS (2015): PROGRESS-Website, Pneumonia Research Network on Genetic resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis Online: <http://www.progress-net.de/>, Stand: Dezember 2015.
147. RCOG (2002): Preterm Labour, Tocolytic Drugs, Green-top Guideline No. 1B. Online: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg1b/>, Stand: 12/2014.
148. RCOG (2010): Preterm Prelabour Rupture of Membranes, Green-top Guideline No. 44. Online: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg44/>, Stand: 10/2010.
149. Reiman, M., Kujari, H., Maunu, J., Parkkola, R., Rikalainen, H., Lapinleimu, H., Lehtonen, L., and Haataja, L. (2008). Does placental inflammation relate to brain lesions and volume in preterm infants? *The Journal of pediatrics* 152, 642-647, 647.e641-642.
150. Richter, A., Gortner, L., Möller, J.C., and Tegtmeyer, F.K. (1993). Pathogenetische Vorstellungen zur neonatalen nekrotisierenden Enterokolitis. *Klin Padiatr* 205, 317-324.
151. Robel-Tillig, E. (2010). Kapitel 11.1 Postnatale Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems. In *Neonatalogie*, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), p. 226.
152. Robel-Tillig, E. (2010). Kapitel 11.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Neonatalperiode. In *Neonatalogie*, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 228-258.

153. Robel-Tillig, E. (2010). Kapitel 19.6 Perinatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen. In Neonatologie, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 490-493.
154. Robel-Tillig, E., and Vogtmann, C. (1999). Der vorzeitige Blasensprung als Risikofaktor in der Genese zerebraler Läsionen bei Frühgeborenen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 59, 355-360.
155. Roberts, D., and Dalziel Stuart, R. (2006). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd).
156. Rojas-Reyes, M.X., Morley, C.J., and Soll, R. (2012). Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 3, Cd000510.
157. Rüdiger, M. (2010). Kapitel 3 Hypoxie und Asphyxie. In Neonatologie, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 46-55.
158. Rüdiger, M. (2010). Kapitel 3.3 Therapeutische Interventionen. In Neonatologie, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 51-53.
159. Rüdiger, M. (2010). Kapitel 10.4 Bronchopulmonale Dysplasie. In Neonatologie, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 175-180.
160. Rushing, S., and Ment, L.R. (2004). Preterm birth: a cost benefit analysis. *Seminars in perinatology* 28, 444-450.
161. Salafia, C.M., Minior, V.K., Rosenkrantz, T.S., Pezzullo, J.C., Popek, E.J., Cusick, W., and Vintzileos, A.M. (1995). Maternal, placental, and neonatal associations with early germinal matrix/intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 12, 429-436.
162. Sarkar, S., Bhagat, I., Dechert, R., Schumacher, R.E., and Donn, S.M. (2009). Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 26, 419-424.
163. Schmid, M.B., Reister, F., Mayer, B., Hopfner, R.J., Fuchs, H., and Hummler, H.D. (2013). Prospektive Überwachung von Risikofaktoren reduziert Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen. Prospective Risk Factor Monitoring Reduces Intracranial Hemorrhage Rates in Preterm Infants. *Deutsches Ärzteblatt : Ausgabe A, Praxis-Ausgabe : niedergelassene Ärzte* 110.
164. Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., Solimano, A., Tin, W., and Caffeine for Apnea of Prematurity Trial, G. (2006). Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine* 354, 2112-2121.
165. Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., Solimano, A., Tin, W., and Caffeine for Apnea of Prematurity Trial, G. (2007). Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine* 357, 1893-1902.
166. Schneider, D.J., and Moore, J.W. (2006). Patent ductus arteriosus. *Circulation* 114, 1873-1882.
167. Schneider, H. (2004). Schonende Geburtsleitung bei sehr frühen Frühgeburten. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 44, 10-18.

168. Schulze, A. (2010). Kapitel 10.7.8 Neonatale Pneumonien. In Neonatologie, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 197-200.
169. Segerer, H. (2010). Kapitel 14.2.3 Nekrotisierende Enterokolitis. In Neonatologie, G. Jorch, and A. Hübler, eds. (Thieme Stuttgart), pp. 343-347.
170. Seliga-Siwecka, J.P., and Kornacka, M.K. (2013). Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. *Early human development* 89, 271-275.
171. Shang, Q., Ma, C.Y., Lv, N., Lv, Z.L., Yan, Y.B., Wu, Z.R., Li, J.J., Duan, J.L., and Zhu, C.L. (2015). Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Experimental and therapeutic medicine* 9, 1336-1344.
172. Simmons, L.E., Rubens, C.E., Darmstadt, G.L., and Gravett, M.G. (2010). Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Seminars in perinatology* 34, 408-415.
173. Smit, E., Odd, D., and Whitelaw, A. (2013). Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 8.
174. Speer, C.P. (2011). Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology* 99, 316-319.
175. Speer, C.P. (2013). Kapitel 7 Neonatologie. In Pädiatrie, C.P. Speer, and M. Gahr, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 125-191.
176. Speer, C.P., Sweet, D.G., and Halliday, H.L. (2013). Surfactant therapy: past, present and future. *Early human development* 89 Suppl 1, S22-24.
177. Spiegler, J., Stichtenoth, G., Weichert, J., König, I.R., Schlaud, M., v.d. Wense, A., Olbertz, D., Gurth, H., Schiffmann, J.H., Bohnhorst, B., *et al.* (2013). Pregnancy risk factors for very premature delivery: what role do hypertension, obesity and diabetes play? *Arch Gynecol Obstet* 288, 57-64.
178. Steinhorn, R.H., and Porta, N.F. (2007). Use of inhaled nitric oxide in the preterm infant. *Current opinion in pediatrics* 19, 137-141.
179. Stock, S., and Norman, J. (2010). Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 15, 336-341.
180. Stoll, B.J., and Hansen, N. (2003). Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Seminars in perinatology* 27, 293-301.
181. Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., Shankaran, S., Laptook, A.R., Walsh, M.C., Hale, E.C., Newman, N.S., Schibler, K., Carlo, W.A., *et al.* (2010). Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126, 443-456.
182. Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., Walsh, M.C., Carlo, W.A., Shankaran, S., Laptook, A.R., Sanchez, P.J., Van Meurs, K.P., Wyckoff, M., *et al.* (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama* 314, 1039-1051.
183. Strahle, J., Garton, H.J., Maher, C.O., Muraszko, K.M., Keep, R.F., and Xi, G. (2012). Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage. *Translational stroke research* 3, 25-38.

184. Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., Saugstad, O.D., Simeoni, U., Speer, C.P., Vento, M., *et al.* (2013). European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* 103, 353-368.
185. The International Neonatal, N. (1993). The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet* 342, 193-198.
186. Thorp, J.A., Dildy, G.A., Yeomans, E.R., Meyer, B.A., and Parisi, V.M. (1996). Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 175, 517-522.
187. Trembath, A., and Laughon, M.M. (2012). Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in perinatology* 39, 585-601.
188. Tröger, B., Göpel, W., Faust, K., Müller, T., Jorch, G., Felderhoff-Muser, U., Gortner, L., Heitmann, F., Hoehn, T., Kribs, A., *et al.* (2014). Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *The Pediatric infectious disease journal* 33, 238-243.
189. Van Reempts, P., Gortner, L., Milligan, D., Cuttini, M., Petrou, S., Agostino, R., Field, D., den Ouden, L., Borch, K., Mazela, J., *et al.* (2007). Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: results from the MOSAIC study. *Pediatrics* 120, e815-825.
190. Vela-Huerta, M.M., Amador-Licona, M., Medina-Ovando, N., and Aldana-Valenzuela, C. (2009). Factors Associated with Early Severe Intraventricular Haemorrhage in Very Low Birth Weight Infants. *Neuropediatrics* 40, 224-227.
191. Vergani, P., Patane, L., Doria, P., Borroni, C., Cappellini, A., Pezzullo, J.C., and Ghidini, A. (2000). Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta* 21, 402-407.
192. Vogtmann, C., Koch, R., Gmyrek, D., Kaiser, A., and Friedrich, A. (2012). Risikoadjustierte Hirnblutungsraten bei sehr kleinen Frühgeborenen. Beitrag zur interklinischen Qualitätssicherung in der Neonatologie Risk-Adjusted Intraventricular Hemorrhage Rates in Very Premature Infants - Towards Quality Assurance Between Neonatal Units. *Deutsches Ärzteblatt : Ausgabe A, Praxis-Ausgabe : niedergelassene Ärzte* 109.
193. Vohr, B., and Ment, L.R. (1996). Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early human development* 44, 1-16.
194. Volpe, J.J. (1989). Intraventricular hemorrhage in the premature infant—current concepts. Part I. *Annals of Neurology* 25, 3-11.
195. Volpe, J.J. (1989). Intraventricular hemorrhage in the premature infant—current concepts. Part II. *Annals of Neurology* 25, 109-116.
196. Volpe, J.J. (1998). Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 5, 135-151.
197. Walsh, M.C., and Kliegman, R.M. (1986). Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America* 33, 179-201.

198. Weichert, A., Weichert, T.M., Bergmann, R.L., Henrich, W., Kalache, K.D., Richter, R., Neymeyer, J., and Bergmann, K.E. (2015). Einflussfaktoren auf die Frühgeburt in Deutschland _ Analyse der für Deutschland repräsentativen KiGGS-Daten. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75, 819-826.
199. Wells, J.T., and Ment, L.R. (1995). Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Early human development* 42, 209-233.
200. Wharton, K.N., Pinar, H., Stonestreet, B.S., Tucker, R., McLean, K.R., Wallach, M., and Vohr, B.R. (2004). Severe umbilical cord inflammation-a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early human development* 77, 77-87.
201. Whitelaw, A. (2012). Periventricular hemorrhage: a problem still today. *Early human development* 88, 965-969.
202. Whitelaw, A., Thoresen, M., and Pople, I. (2002). Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 86, F72-74.
203. WHO (2012): Born Too Soon, The Global Action Report on Preterm Birth - Contry rankings. Online:
http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index5.html, Stand: Mai 2012.
204. WHO (2015): Preterm Birth, Fact Sheet 363. Online:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, Stand: November 2015.
205. Wirbelauer, J., and Speer, C.P. (2010). Stellenwert der Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO) bei Frühgeborenen <34 Gestationswochen. *Klin Padiatr* 222, 56-61.
206. Wyatt, T.H. (1995). Pneumothorax in the neonate. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG* 24, 211-216.
207. Wylie, B.J., Davidson, L.L., Batra, M., and Reed, S.D. (2008). Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology* 198, 640.e641-647; discussion e641-644.
208. Yudin, M.H., van Schalkwyk, J., Van Eyk, N., Boucher, M., Castillo, E., Cormier, B., Gruslin, A., Money, D.M., Murphy, K., Ogilvie, G., *et al.* (2009). Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 31, 863-867, 868-874.
209. Zeitlin, J., Draper, E.S., Kollee, L., Milligan, D., Boerch, K., Agostino, R., Gortner, L., Van Reempts, P., Chabernaude, J.L., Gadzinowski, J., *et al.* (2008). Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 121, e936-944.

7 ANHANG ABBILDUNGEN

Nr.	Titel	Kapitel
1	Mütterliche Infektionen (AIS und VBS) und IVH-Grade	5.1.1.1
2	Lungenreifeinduktion (Antenatale Kortikosteroide) und GA in Wochen	5.1.2.1
3	Lungenreifeinduktion; Gestationsalter <28 SSW/>28 SSW und IVH	5.1.2.1
4	Entbindungsmodus Häufigkeiten	5.1.3
5	Entbindungsmodus und IVH	5.1.3
6	IVH-Grade Häufigkeiten	5.2.1.1
7	Mehrlinge und IVH	5.2.1.2
8	Gestationsalter Häufigkeitsverteilung	5.2.1.3
9	Gestationsalter in zwei Gruppen	5.2.1.3
10	Gestationsalter in Gruppen und IVH	5.2.1.3
11	Gestationsalter und IVH (boxplot)	5.2.1.3
12	Gestationsalter und IVH-Grade	5.2.1.3
13	Gestationsalter in Wochen und IVH-Grade	5.2.1.3
14	Geschlechterverteilung	5.2.1.4
15	Geschlecht und IVH	5.2.1.4
16	Geschlecht und IVH-Grade	5.2.1.4
17	Geschlecht, GA in Gruppen und IVH-Grade in Gruppen	5.2.1.4
18	Geburtsgewicht Häufigkeiten	5.2.1.5
19	Geburtsgewicht und IVH-Grade I	5.2.1.5
20	Geburtsgewicht und IVH-Grade II	5.2.1.5
21	Geburtsgewicht in Kategorien und IVH	5.2.1.5
22	Geburtsgewicht in Kategorien, Geschlecht und IVH-Grade in Kategorien	5.2.1.5
23	Apgar-Wert nach 1 min und IVH	5.2.1.6
24	Apgar-Wert nach 5 min und IVH	5.2.1.6
25	CRIB-Score und IVH	5.2.1.6
26	Arterieller Nabelschnur-pH und IVH	5.2.1.6
27	Maschinelle Beatmung und GA	5.2.2

28	Maschinelle Beatmung, GA in Gruppen und IVH	5.2.2
29	NO-Therapie und IVH	5.2.3.1
30	NO-Therapie, GA in Gruppen und IVH	5.2.3.1
31	Katecholamintherapie und IVH	5.2.3.2
32	RDS und IVH	5.2.4.1
33	Pneumothorax und IVH	5.2.4.2
34	PDA und GA in Wochen	5.2.4.3
35	Konnatale Infektion, GA in zwei Gruppen und IVH	5.2.4.5
36	Konnatale Infektion, GA in zwei Gruppen und IVH-Grade in Gruppen	5.2.4.5
37	Mortalität und IVH	5.2.5
38	Mortalität und GA in Wochen	5.2.5
39	Mortalität und GA in zwei Gruppen	5.2.5
40	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	5.2.6

8 DANK

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Ludwig Gortner für die Überlassung des interessanten Themas, für die wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen zu Beginn der Arbeit, sowie die Unterstützung bei der Bearbeitung der Rohdaten.

Ebenfalls besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Erol Tutdibi für die umfassende Unterstützung und Beratung bei der Auswertung der Datensätze, der graphischen Umsetzung und Gestaltung der Arbeit, für die fachliche Beratung, sowie für die generelle Hilfsbereitschaft bei Fragen aller Art, die für die Fertigstellung dieser Arbeit essentiell war.

Bedanken möchte ich mich auch bei sämtlichen Mitarbeitern der Neonatologie, insbesondere bei Frau Westenfelder für die Einarbeitung in die Studie, sowie bei den Damen des Archivs der Kinderklinik für die rasche Bereitstellung sämtlicher Akten, die allesamt zur erfolgreichen Durchführung der Studie beigetragen haben.

Ganz persönlich möchte ich mich noch herzlich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Mutter für die stetige Motivation und mentale Unterstützung, sowie Korrekturvorschläge und technischen Support bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.